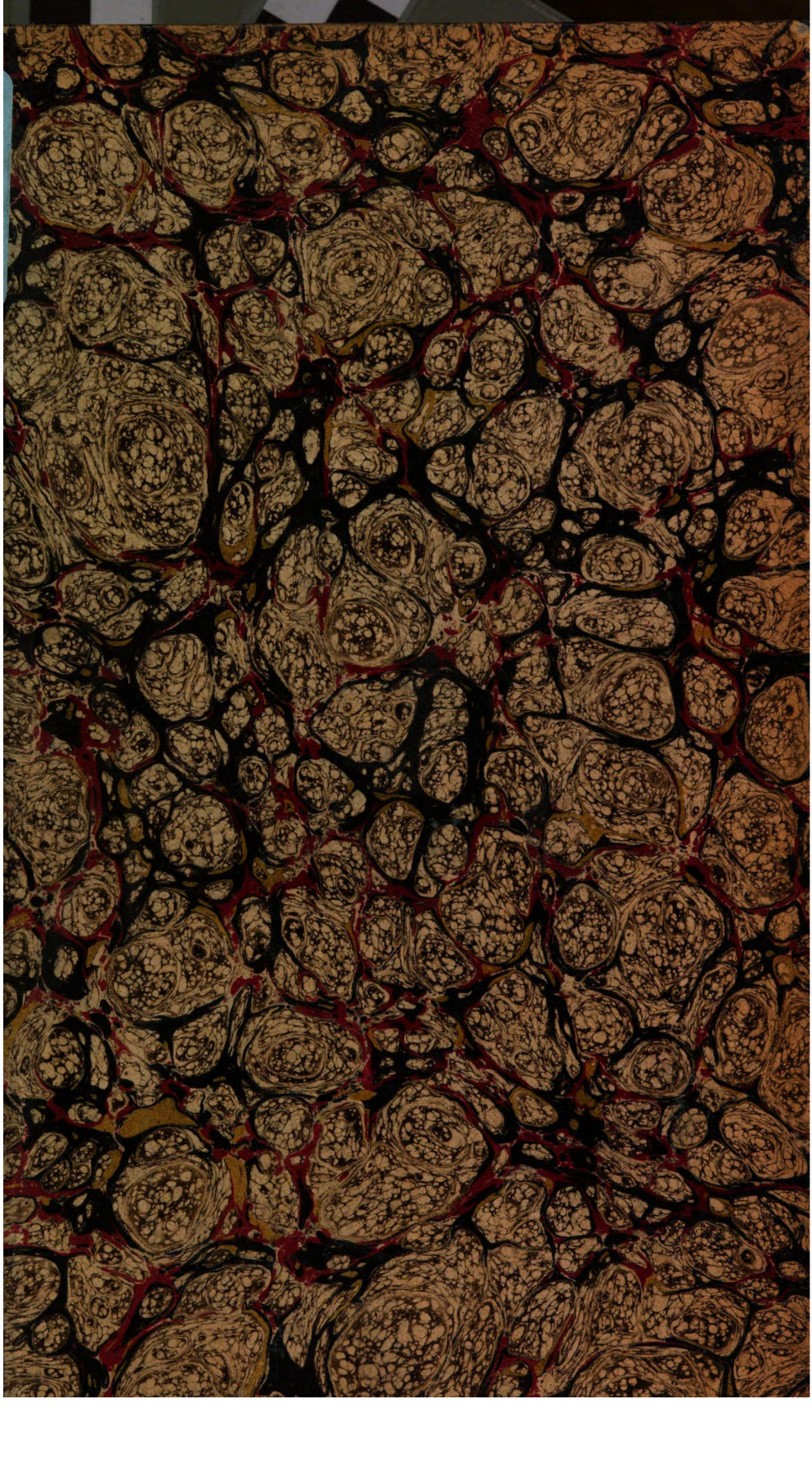


RB
1
N31
v. 63
19

ANNEX
LIBRARY
B
012053

Cornell University Library

BOUGHT WITH THE INCOME
FROM THE
SAGE ENDOWMENT FUND
THE GIFT OF
Henry W. Sage
1891

A.264936 12/VI/12

5931

CORNELL UNIVERSITY LIBRARY
3 1924 057 726 345

9805 K66

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROFESSOR C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROFESSOR F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. E. KLEBS IN BERLIN, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE
STRASSBURG I. E.

SECHSUNDSECHZIGSTER BAND.

MIT 21 ABBILDUNGEN UND 87 CURVEN IM TEXT.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1911.

12/11/12 S

A.264936

Inhalt des sechsundsechzigsten Bandes.

Erstes und Zweites Heft.

(Ausgegeben am 14. September 1911.)

Seite

I. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.
Die Wirkung des kristallisierten Aconitin auf das isolierte Froschherz. Von Dr. med. et phil. Curt Hartung. (Mit 39 Kurven.) . . . 1

II. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.
Die Wirkung des kristallisierten Aconitin auf den motorischen Nerv und auf den Skelettmuskel des Kaltblüters. Von Dr. med. et phil. Curt Hartung. (Mit 2 Kurven.) 58

III. (Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.)
Chemische Beiträge zur Blutregeneration. Von Ernst Masing. . . 71

IV. Aus dem pharmakologischen Institut in Marburg. (Direktor: Prof. Dr. A. Gürber.)
Über den Gasstoffwechsel im anaphylaktischen Shock. Von Dr. Fritz Loening, Assistent 84

V. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.
Zur Frage der Nervenerregbarkeit bei der Oxalatvergiftung. Von R. Chiari und A. Fröhlich. (Mit 2 Kurven). 110

VI. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.
212. Über den Einfluß der Stoffe der Digitalingruppe auf den Blutdruck von Kaninchen. Von Dr. Hernando, Dozent an der Universität Madrid. (Mit 1 Kurve). 118

VII. Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Kgl. Universität Turin. (Vorstand: Prof. M. Carrara).
Über den Fettgehalt des Blutes des Hundes unter normalen und unter verschiedenen experimentellen Verhältnissen (Verdauung, Hungern, Phosphor-, Phloridzin- und Chloroformvergiftung. Von Dr. Leone Lattes, Assistent 132

VIII. Aus dem Instituto für exper. Pharmakologie der Universität Lemberg. (Direktor: Prof. Dr. L. Popielski).
Zur Wirkung intravenöser Einspritzungen von konzentrierten Salz- und Zuckerlösungen. Von Dr. G. G. Wilenko. 143

Drittes Heft.

(Ausgegeben am 16. Oktober 1911.)

Seite

IX. (Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.)
213. Über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der Blätter von Digitalis purpurea. Von Dr. med. Arnold Holste. 161

X. Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.
Versuche zur Bestimmung der Blutmenge durch Injektion von artfremdem Serum. Von Dr. Johannes Schürer, Assistent. . . 171

XI. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
Über den toxikologischen Nachweis des Aconitins. Von Hermann Führer. (Mit 4 Abbildungen und 4 Kurven). 179

XII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.
Über die Herzwirkung der Bariumionen. Von Prof. N. Werschinin 191

XIII. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität in Wien.
Zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur. Von Dr. Hans Januschke und Dr. Leo Pollak. (Mit 6 Kurven). 205

XIV. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg. (Direktor: Edwin Stanton Faust.)
11. Über die pharmakologischen Eigenschaften einiger saurer Oxydationsprodukte des Cholesterins. Von Dr. med. et phil. Ferdinand Flury, 1. Assistent am Institut. (Mit 11 Kurven). 221

XV. Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Breslau. Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Minkowski.
Nephritis und Blutzucker. Von Dr. E. Stilling, Assistenzarzt . . 238

Viertes Heft.

(Ausgegeben am 3. November 1911.)

XVI. Aus dem Pharmakologischen Institut zu Tübingen.
1. Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals. Unter Leitung von C. Jacobj. Teil I. Allgemeine Symptomatologie und Dosierung. Von Dr. Carl Roemer, Assistent. (Mit 1 Abbildung). 241

XVII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Tübingen.
2. Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals. Teil II. Einfluß des Veronals auf Temperatur, Atmung und Zirkulation. Von Prof. Dr. C. Jacobj und Dr. C. Roemer, Assistent. (Mit 4 Abbild). 261

XVIII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Tübingen.
3. Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals. Teil III. Die Eigenart der Veronalwirkung, eine Folge seiner spezifisch peripheren Lähmungswirkung auf die Gefäßwand. Von Prof. Dr. C. Jacobj. 296

Fünftes und Sechstes Heft.

(Ausgegeben am 20. Dezember 1911.)

Seite

Max Jaffe von B. Naunyn.

XIX. Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Basel.

Zur Mechanik der Atembewegungen. Von Dr. Eug. Bernoulli, Asisstent des Instituts. 313

XX. Aus der Medizinischen Klinik des städtischen Krankenhauses Frankfurt a. M. (Professor Schwenkenbecher).

Über den Übergang von Arzneimitteln in den Schweiß. Von Dr. Hermann Tachau, Assistenzarzt 334

XXI. Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. B. (Prof. Salge)

Über gefäßverengernde und erweiternde Substanzen nach Versuchen an überlebenden Froschgefäßen. Von Dr. phil. et med. S. Samelson. 347

XXII. Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg.

Über die Giftwirkung des Trypsins und seine Fähigkeit, lebendes Gewebe zu verdauen. Von Dr. Ludwig Kirchheim, Assistenzarzt der Medizinischen Klinik 352

XXIII. Aus dem pharmakologischen Institut in Graz (Vorstand: Prof. O. Loewi).

Über den Einfluß von Diureticis der Purinreihe auf die Gefäßpermeabilität. Von Dr. Felix Gaisböck. 387

XXIV. Aus dem pharmakologischen Institut in Graz (Vorstand: Prof. O. Loewi).

Über die Herzwirkung des Piliocarpins. Von Dr. Felix Gaisböck. 398

XXV. Bemerkung zu der Mitteilung von Wilenko:

Zur Wirkung intravenöser Einspritzungen von konzentrierten Salz- und Zuckerlösungen. In diesem Archiv Band 66, p. 143. Von Frank P. Underhill. 407

XXVI. Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Über die Zirkulation in der Lunge und deren Beeinflussung durch Über- und Unterdruck. Von M. Cloetta. (Mit 12 Abbildungen und 16 Kurven) 409

I.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Die Wirkung des kristallisierten Aconitin auf das isolierte Froschherz.

Von

Dr. med. et phil. **Curt Hartung.**

(Mit 39 Kurven.)

Die Wirkung des Aconitin auf das Froschherz ist sehr kompliziert. Schon hieraus erklärt sich, daß sich die bisherigen Untersuchungsergebnisse über diesen Gegenstand in wichtigen Punkten widersprechen. Achscharumow[1]) und Lewin[2]) beispielsweise betrachten die kontinuierliche Verlangsamung der Herztätigkeit und die darauffolgende Herzlähmung als Hauptmerkmale der Aconitinwirkung; nur bisweilen beobachteten sie eine auf die primäre Herabsetzung folgende Erhöhung der Frequenz. Boehm[3]) andererseits bezeichnete in seinen „Studien über Herzgifte" die durch Aconitin erzeugte direkte Beschleunigung des Herzschlages und die darauffolgenden Herzkrämpfe als besonders charakteristisch. Erst hieran schließt sich nach Boehm das Stadium der Ermattung und des Herzstillstandes.

Die Unsicherheit unsrer Kenntnisse über die Aconitinwirkung wird dadurch erhöht, daß die älteren Untersuchungen mit weniger wirksamen Präparaten ausgeführt wurden. Erst von Anrep[4]) benutzte neben dem deutschen und dem englischen Aconitin das viel stärker wirkende kristallinische Aconitin von Duquesnel. Er glaubte nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verschiedene Eigenschaften dieser Aconitinpräparate feststellen zu können, indem er nach

1) Achscharumow, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1866. S 255.

2) Lewin, Diss. Berlin 1875.

3) Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871. S. 20 und S. 26.

4) von Anrep, Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl.-Bd. 1880. S. 165—170; S. 175.

dem englischen und deutschen Aconitin eine stark erregende Wirkung, Beschleunigung der Kontraktionen, Herzkrämpfe usw. bemerkte, während das kristallinische Aconitin nach von Anrep „nichts Ähnliches bewirkt, indem es eine das Herz lähmende Wirkung besitzt und bei kleinen Gaben eine Pulsbeschleunigung oder Herzkrämpfe verursacht". Cash und Dunstan[1]) dagegen beobachteten auch nach dem kristallinischen Aconitin dieselben Vergiftungssymptome wie Boehm nach dem deutschen Präparat, insbesondere also Beschleunigung und unkoordinierte Herzaktion, hierauf Lähmung.

Fast alle diese Untersuchungen wurden in situ ausgeführt. Nur Cash und Dunstan machten daneben eine Reihe von Perfusionsexperimenten am ausgeschnittenen Herzen[2]) mit Hilfe des Kroneckerschen Perfusionsapparats. Sie benutzten dabei aber im allgemeinen nur die Herzspitze (the apical half ot the ventricle) und machten ihre Versuche ausschließlich an kleinen Temporarien.

Es fehlen demnach noch genauere Untersuchungen über die Aconitinwirkung am isolierten Froschherzen. Solche Versuche nach neueren Methoden sind zur Klärung der Frage nötig, nicht bloß um extrakardiale Einflüsse auszuschalten, sondern auch zum Zweck einer sichereren und genaueren Dosierung des Giftes. Überdies läßt sich am isolierten Froschherzen leichter eine zuverlässige Registrierung der Ventrikel- und der Vorhofsbewegungen erzielen als am nicht ausgeschnittenen Herzen. Nur eine solche Registrierung aber ist imstande, die oft rapid verlaufenden Vergiftungssymptome festzuhalten. Denn das Auge vermag der raschen Aufeinanderfolge von Erscheinungen um so weniger zu folgen, als der Ventrikel häufig anders arbeitet als die Vorhöfe.

Zu den folgenden Versuchen, die an ungarischen Esculenten ausgeführt wurden, kam kristallisiertes Aconitin von Merck in Anwendung. Die Lösung des Aconitin erfolgte mit Hilfe von möglichst wenig Essigsäure. Es wurde zunächst eine 1 proz. Lösung, dann durch Verdünnung mit Ringerscher Lösung eine 0,1 proz. Aconitinlösung bereitet; letztere mit Sodalösung neutralisiert. Von dieser Stammlösung aus wurden die weiteren Verdünnungen mit Hilfe von Ringerscher Lösung stets frisch hergestellt. Auch die Stammlösung selbst wurde etwa aller acht Tage erneuert.

Methodik:

Die Untersuchung erstreckte sich zunächst auf den Ventrikel

1) Cash u. Dunstan, Phil. Trans. Roy. Soc. 1898. CXC. B. S. 275.
2) l.c. S. 280.

ohne Rücksicht auf die Vorhöfe; und es wurde zu diesem Zweck anfangs die Suspensionsmethode von Gaskell-Engelmann benutzt, und zwar in der abgeänderten Versuchsanordnung nach W. Straub[1]). In die Kanüle wurde 1 ccm Ringersche Lösung bzw. Giftlösung gebracht und nach Führer[2]) Luft eingeleitet (Vers. 85—114).

Der weitere Verlauf der Untersuchung ergab die Notwendigkeit Ventrikel und Vorhöfe gleichzeitig zu beobachten. Es wurde zu diesen Versuchen (Vers. 115—140; 152—173) das ganze Herz herauspräpariert und ein kleiner künstlicher Kreislauf bei niederem Druck hergestellt.

Ein kleines zylindrisches Glasgefäß, 2,5—3,0 cm hoch, mit entsprechend gebogenem Ansatzrohr wurde durch die Vena cava bis zum Venensinus, die zweite Kanüle durch den linken Aortenbogen in den Truncus arteriosus eingeführt, sodaß die Semilunarklappen funktionsfähig blieben; der rechte Schlagaderbogen

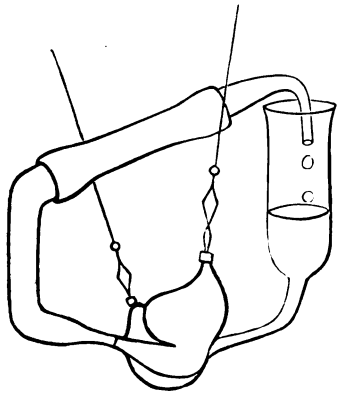


Fig. 1a. Schematische Darstellung des Kreislaufs (in natürlicher Größe).

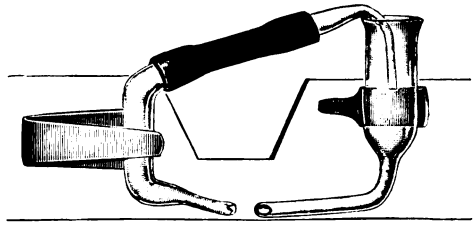


Fig. 1b. Anordnung der Kanülen (in 4/5-Größe).

abgebunden; durch ein drittes rechtwinklig gebogenes Glasrohr die Verbindung zwischen der zweiten Kanüle und dem Glasgefäß vermittelt (vgl. Fig. 1). Das letztere wurde etwa zu 1/3—1/2 mit Ringerscher Lösung gefüllt. Nach jeder Ventrikelkontraktion strömten durch die zweite Kanüle und das Verbindungsstück etwa 2—5 Tropfen in das Glasgefäß zurück. Der ganze Inhalt dieses kleinen Kreislaufes betrug 1,0—1,2 ccm Perfusionsflüssigkeit.

Der Druck, den das Herz bei dieser Anordnung zu überwinden hat, ist bei der geringen Höhe der Wassersäule und den verhältnismäßig geringen Reibungswiderständen unbedeutend.

Die Lungen wurden vor der Entfernung des Herzens aus dem Thorax abgebunden.

1) W. Straub, Biochem. Zeitschrift, Bd. 28. S. 395. (1910).
2) H. Führer, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 59,181 (1908).

Die Registrierung auf einem elektrisch betriebenen Kymographion erfolgte mittels eines Doppelhebels, indem eine Klemme an der schräg nach aufwärts gerichteten Ventrikelspitze, eine zweite Klemme seitlich an dem schräg nach unten gerichteten Vorhof angebracht wurde. Die Verbindungsfäden zwischen Hebel und Klemme (Kokonfäden) wurden über seitlich oberhalb des Vorhofes bzw. oberhalb des Ventrikels angebrachte Rollen geführt [1].

Diese Methode erwies sich für die Doppelregistrierung von Vorhof und Ventrikel als bequem und zweckmäßig. Die Vorhofskontraktionen wurden präzis wiedergegeben; und die Registrierung der Ventrikelkontraktionen wurde durch die Vorhofsbewegungen nicht störend beeinflußt [2].

Bei einzelnen Versuchen wurden nur die Ventrikelkontraktionen registriert, die Vorhofsbewegungen gezählt.

Um das Herz vor dem Trockenwerden zu schützen, wurde aus einem oberhalb des Herzens befindlichen langen bürettenartigen Glasrohr mit Hilfe einer dünnen Ansatzröhre unter Regulierung mit einer Klemmschraube von Zeit zu Zeit automatisch ein Tropfen Ringersche Lösung auf das Herz geträufelt.

Die Giftzufuhr erfolgte entweder durch Ablassen der Ringerschen Lösung unter allmählichem vollkommenen Ersatz derselben durch die Giftlösung oder durch Abträufeln eines bestimmten Teiles der Ringerschen Lösung unter Zugabe von einem gleichen Quantum einer entsprechend stärker konzentrierten Aconitinlösung. Letzteres Verfahren hat den Vorzug der größeren Schonung des Herzens, aber den Nachteil der ungenaueren Dosierung und der anfangs relativ starken Giftwirkung auf den Vorhof. Bei vorsichtiger Handhabung ist die erste Methode, also die vollkommene Durchspülung mit der Giftlösung von der beabsichtigten Konzentration, vorzuziehen.

In einer weiteren Reihe von Versuchen (Vers. 142—147) wurden nur Teile des Ventrikels der Aconitinwirkung ausgesetzt. Das Präparat wurde hierbei zunächst nach der Anordnung von Straub hergestellt, dann aber um den Ventrikel herum eine feste Ligatur angelegt, entweder dicht unterhalb der Vorhof-Ventrikelgrenze oder aber etwa in $^2/_3$-Höhe des Ventrikels. Es wurden nur solche Präparate benutzt, die bei Kontraktionen des Ventrikes durch eine lebhafte Strömung und ausgiebige Niveauschwankung der Ringerschen

1) Dieser Doppelhebelregistrierungsapparat wurde von Herrn Universitätsmechaniker Heder, Leipzig, konstruiert und ist bei demselben käuflich.

2) Ein Leckwerden des Ventrikels oder des Vorhofes wurde nur ganz ausnahmsweise beobachtet.

Flüssigkeit in der Straubschen Kanüle die Möglichkeit einer raschen Mischung der zugeführten Giftlösung mit dem Ventrikelinhalt erkennen ließen.

Wirkung des Aconitin auf den Ventrikel:

Das erste charakteristische Merkmal im Verlauf der Aconitinvergiftung beim Froschherzen ist eine Latenzzeit zwischen der Giftzufuhr und dem ersten Auftreten der Vergiftungssymptome. Dieses Inkubationsstadium beträgt bei einer Gift-Konzentration von $1:10^5$ etwa 3—4, bei $1:4\cdot10^5$ etwa 10—11, bei $1:8\cdot10^5$ etwa 26, bei $1:10^6$ etwa 26—36 Min.

Der Ausbruch der Vergiftungserscheinungen setzt, besonders bei stärkeren Konzentrationen, meist plötzlich ein mit einer rapiden Beschleunigung der Ventrikelfrequenz. Sehr bald ist das oft sehr beträchtliche Beschleunigungsmaximum erreicht. Das absolute Maximum schwankt zwischen 9 und 21 Kontraktionen in 10 Sekunden[1]), gleichviel ob der ursprüngliche Rhythmus des isolierten Herzens verhältnismäßig niedrig (2,5—4 pro 10 Sek.) oder höher (4,5—7 pro 10 Sek.) war.

Der Beschleunigungsquotient (die maximale Frequenz bezogen auf die Normalfrequenz = 1) ist also bei niedriger Normalfrequenz verhältnismäßig hoch (meist zwischen 3,3 und 7,4), bei höherer Normalfrequenz niedriger (meist zwischen 1,8 und 3,6). Die höchsten Beschleunigungen wurden bei einer Konzentration $1:10^5$ beobachtet; doch traten auch nach Verdünnungen $1:8.10^5$—$1:10^6$, wenigstens in manchen Fällen, noch bedeutende Frequenzsteigerungen auf.

Bisweilen (8 mal unter 49 Fällen) war die Maximalfrequenz genau ein ganzes Vielfaches der ursprünglichen Normalfrequenz, 4 mal das zweifache, 1 mal das dreifache, 2 mal das vierfache, 1 mal das sechsfache. Bei einer weiteren Anzahl von Versuchen ergab sich annähernd das Verhältnis 2:1 (dreimal), 3:1 (fünfmal), 4:1 (einmal).

Ab und zu gingen mehr oder weniger deutliche Prodromalerscheinungen den eigentlichen Vergiftungsymptomen unmittelbar voraus, eine kleinere oder größere Gruppe rascher aufeinanderfolgender Ventrikelkontraktionen unter vorübergehender Vermehrung oder Verminderung der Kontraktionshöhe (vgl. Fig. 2), oder eine Anzahl Bigemini mit kompensatorischer Pause, zunächst ohne Erhöhung der Frequenz

---

1) Die Frequenz ist hier und im folgenden in Rücksicht auf den oft rasch wechselnden Rhythmus stets auf 10 Sekunden bezogen.

(vgl. Fig. 30 a), manchmal auch eine geringe allmähliche Erhöhung der Frequenz; in einzelnen Fällen anderseits vorübergehende Verlangsamung.

Oft trat aber das erste Beschleunigungstadium des Ventrikels ganz überraschend auf. Zuweilen wurde zu Beginn desselben vorübergehende Tonuserhöhung beobachtet (vgl. Fig. 5); gewöhnlich nahm aber die Intensität der Kontraktionen mit zunehmender Frequenz

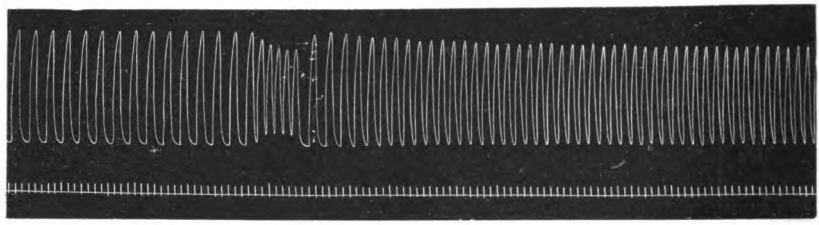


Fig. 2. Vers. 99. Aconitin $1:4 \cdot 10^5$. Prodrome des ersten Ventrikelerregungsstadiums.

rasch ab; die Erschlaffung wurde unvollständig; die Aufeinanderfolge der Bewegungsimpulse war aber (abgesehen von der progressiven Beschleunigung) zunächst noch annähernd regelmäßig (vgl. Fig. 3).

Wie rasch oft der Anstieg der Ventrikelfrequenz erfolgte, zeigen folgende Beispiele (s. Tab. 1 u. S.).

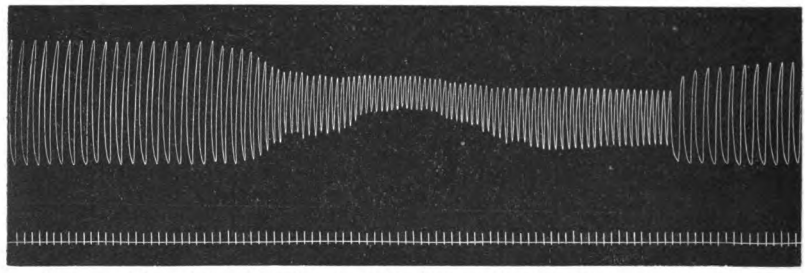


Fig. 3. Vers. 86. Aconitin $1:10^5$. Erstes Ventrikelerregungsstadium.

In dieser Weise wurde das Maximum der Beschleunigung gewöhnlich in $^1/_2$—2 Minuten erreicht. Seltener erfolgte die Erhöhung der Ventrikelfrequenz allmählich im Laufe von 4—10 Minuten. Der langsamere Anstieg kam öfters bei geringeren Konzentrationen zur Beobachtung, war aber auch hier keineswegs die Regel.

Ein allmählicher Anstieg konnte sich vollziehen unter allmählicher Verkürzung der Intervalle von Beginn einer Systole bis zum Beginn der nächsten Systole (Vs - Vs - Intervalle) und unter gleichzeitiger

Tabelle I.

Anstieg der Ventrikelfrequenz zu Beginn des 1. Beschleunigungsstadiums.

Versuchs-Nr.	Konzentration des Aconitin:	Frequenz in aufeinanderfolgenden Zeiträumen von 10 Sek.
85	$1:10^4$	5, 6, 15.
86	$1:10^5$	6, 7, 12, 14, 15.
93	„	2, 6, 11, 15.
122	„	6, 7, 12, 14, 16, 19, 21.
167	„	6, 8, 11, 14, 20, 21.
158	$1:1{,}5.10^5$	3, 3, 6, 11, 12, 14, 15.
133	$1:2.10^5$	6, 10, 11, 12, 13.
135	„	3, 7, 11, 12, 14, 15.
136	„	5, 8, 10, 12, 13.
127	$1:3.10^5$	6, 9, 11, 13, 16, 17, 17, 19.
98	$1:4.10^5$	3, 8, 14, 16, 17.
105	„	5, 5, 13, 13.
111	„	6, 8, 9, 15, 19, 20, 20, 24.
137	„	7, 11, 12, 12, 14, 15, 15, 16.
165	„	5, 7, 9, 12.
164	$1:10^6$	6, 7, 7, 8, 10, 13, 14, 15, 17.

allmählicher Verkürzung des Kontraktionsablaufes (vgl. Fig. 2); dazu gesellte sich aber meist — entweder von vornherein oder bei weiterer Beschleunigung — ein zweites Moment, das für die durch Aconitin bewirkte Ventrikelbeschleunigung äußerst charakteristisch ist, das Auftreten von Extrasystolen, verbunden mit periodischen Schwankungen der Kontraktionsintensität.

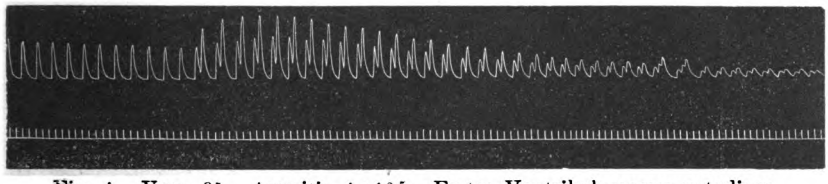


Fig. 4. Vers. 95. Aconitin $1:10^5$. Erstes Ventrikelerregungsstadium. Bigemini mit (verkürzter) kompensatorischer Pause.

Besonders deutlich trat der Extrasystolencharakter der vorzeitigen Ventrikelkontraktionen in den Fällen in die Erscheinung, bei denen die Extrasystole bald nach der Akme der vorausgehenden Hauptsystole auftrat und der Extrasystole eine (verkürzte) kompensatorische Pause folgte (vgl. Fig. 4 u. 5).

Häufiger aber zeigten die Extrasystolen den Charakter von interpolierten Extrasystolen ohne kompensatorische Pause; und ihre Eigenschaft als Extrasystole war — zumal bei langsamem Lauf des Kymo-

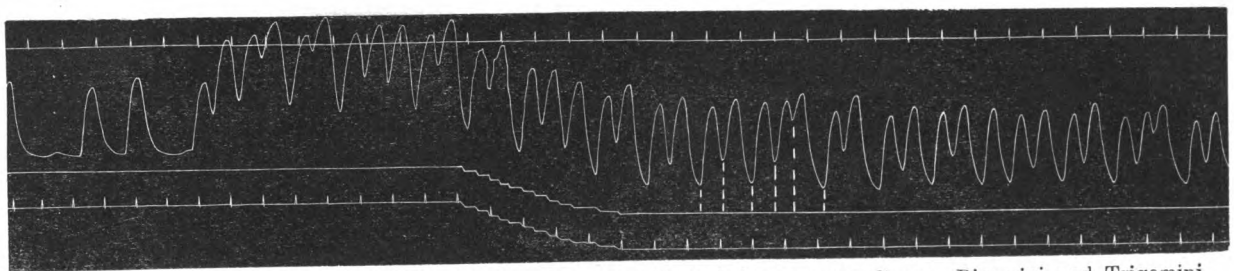


Fig. 5. Vers. 105. Aconitin $1:4\cdot10^{5}$. Beginn des ersten Ventrikelerregungsstadiums. Bigemini und Trigemini mit (verkürzter) kompensatorischer Pause.

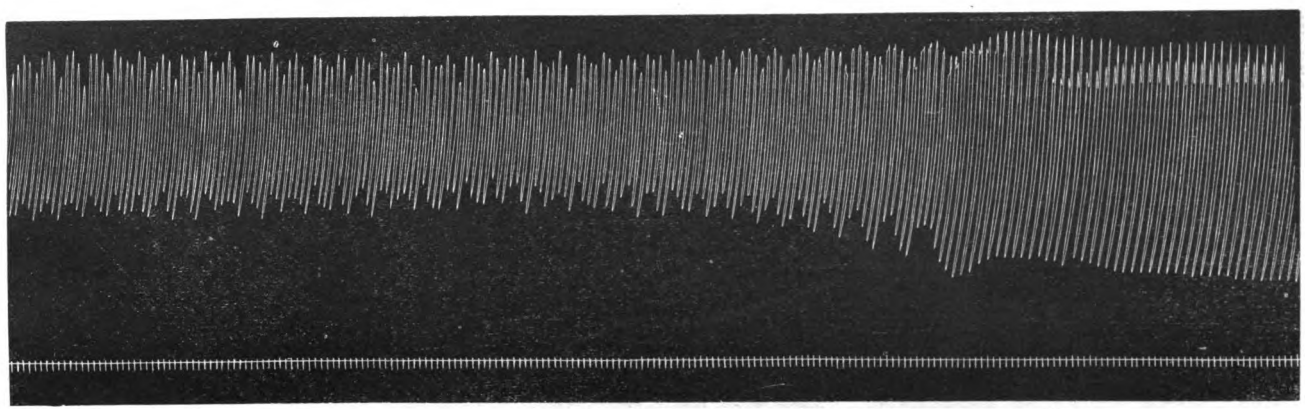


Fig. 6. Vers. 134. Aconitin $1:4.\ 10^{5}$. Beginn des ersten Ventrikelerregungsstadiums (Perioden schwankender Intensität vom Typus $V:A=(a+1):a$).

graphion — nur daran zu erkennnen, daß sie vor vollendeter Erschlaffung der vorhergehenden Systole einsetzten, sofern nicht gleichzeitige Zählung oder Registrierung der Vorhofskontraktionen weiteren Aufschluß gab (vgl. Fig. 6).

Zunächst tritt, vor allem bei geringeren Giftkonzentrationen, nur ab und zu eine Extrasystole auf, bald aber öfter, weiterhin nach jeder Hauptsystole. Da aber die Extrasystole häufig nicht mit der Hauptsystole gleich groß, sondern entweder kleiner (Fig. 7, 8, 11, 25) oder größer (Fig. 4, 31), bisweilen auch zeitweise kleiner, zeitweise größer

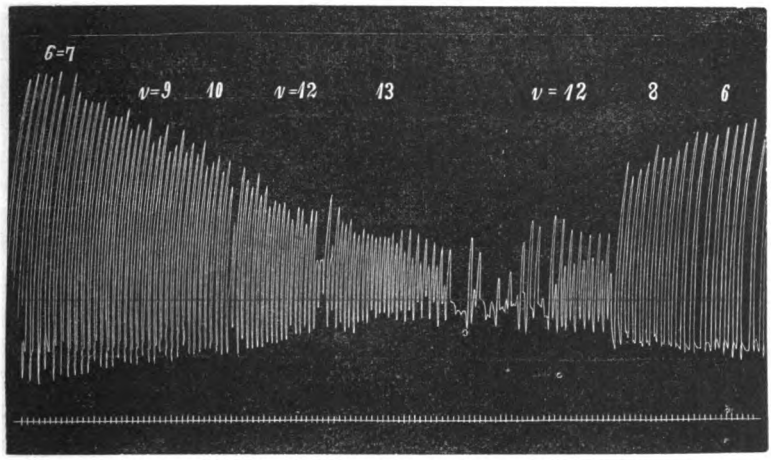


Fig. 7. Vers. 138. Aconitin $1:4 \cdot 10^5$. Erstes Ventrikelerregungsstadium. Kontinuierliche Bigeminie bei Doppelfrequenz des Ventrikels und einfacher Frequenz des Vorhofs (laut Zählung).

ist, so bildet sich in diesem Stadium der Beschleunigung häufig ein Typus alternans aus, dessen Schlagfolge oft annähernd im doppelten Rhythmus der Ursprungsfrequenz erfolgt (vgl. Fig. 7, 8, 25).

Es ist in solchen Fällen zwischen zwei Hauptsystolen allemal eine Extrasystole interpoliert, ohne daß der Ursprungs-Rhythmus im übrigen eine bemerkenswerte Änderung erfahren hat.

Da also periodische Extrasystolenbildung Anlaß zu diesem Alternieren der Kontraktionsintensität des Ventrikels gibt, so liegt hier keine echte Alternation vor, die nach H. E. Hering stets auf rechtzeitig ausgelösten Systolen beruht, sondern Pseudoalternation oder mit anderen Worten kontinuierliche Herzbigeminie [1]).

1) Vgl. H. E. Hering, Prager med. Wochenschrift, Bd. 27, No. 20, S. 236 und 237 (1902). D. Arch. f. klin. Med. Bd. 79, S. 175 (1904). Münchner med. Wochenschr. 1908, Nr. 27, S. 1417.

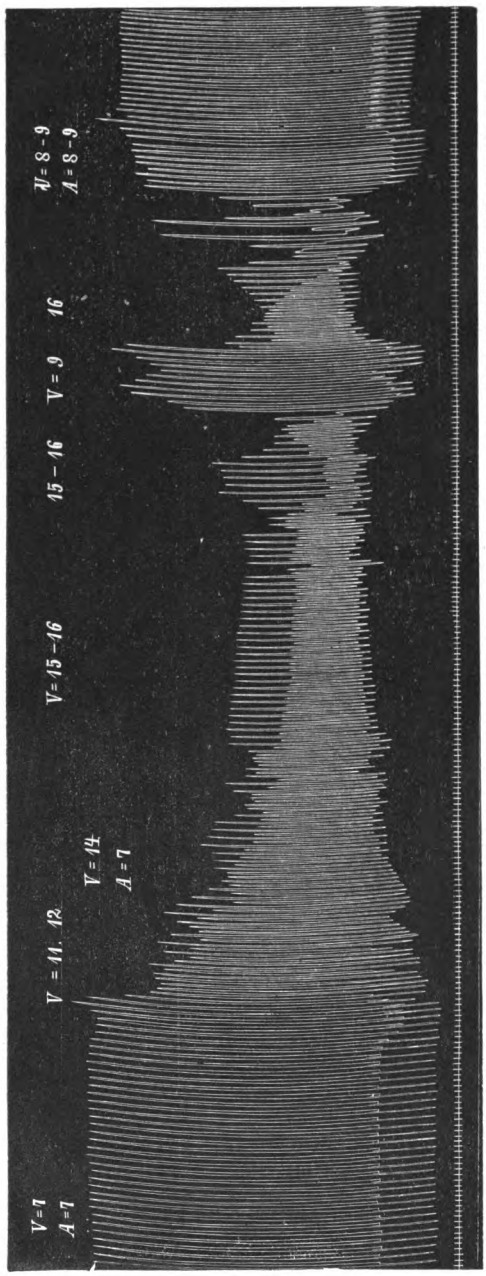


Fig. 8. Vers. 137. Aconitin $1:4 \cdot 10^5$. Erstes Ventrikelerregungsstadium. Pseudoalternation bei Doppelfrequenz des Ventrikels (größere Hauptsystole, kleinere Extrasystole).

Manchmal weicht auch die Größe der Extrasystolen nicht oder nicht viel von den Hauptsystolen ab, sodaß diese Pseudoalternation nicht oder nicht deutlich zum Ausdruck gelangt.

Es ist bemerkenswert, daß die Extrasystolen im weiteren Verlauf der Ventrikelbeschleunigung allmählich immer früher einzusetzen pflegen, wobei die Erschlaffung der vorhergehenden Hauptsystole immer unvollständiger wird. Schließlich erfolgt die Extrasystole kurz nach der Akme der Hauptsystole (vgl. Fig. 9, 21, 24). Die Erschlaffung nach der Extrasystole ist meist vollständiger; während des Maximums der Beschleunigung aber oft auch sehr unvollkommen.

Die Beschleunigung geht nun aber häufig über dieses Stadium der Verdoppelung hinaus, indem sich schließlich mehrere, am häufigsten zwei Extrasystolen der Hauptsystole anschließen (vgl. Fig. 10, 21, 23, 24, 25), bisweilen

vielleicht[1]) sogar 3 Extrasystolen (vgl. Fig. 10), wobei wiederum die Extrasystolen kleiner oder größer sein können als die Hauptsystolen. Nach der letzten Extrasystole ist im allgemeinen die Erschlaffung vollkommener als nach der Hauptsystole und den vorausgehenden Extrasystolen.

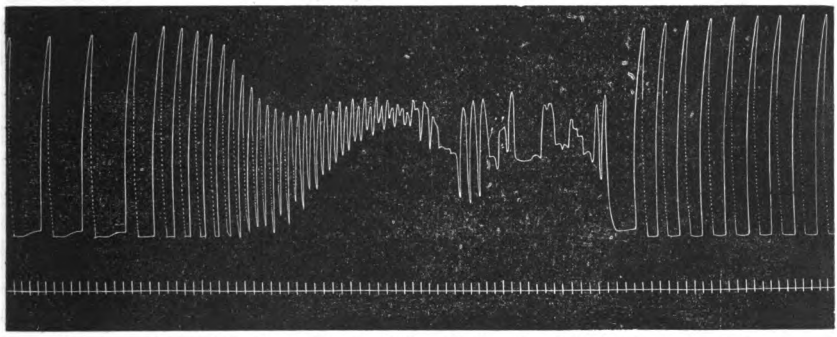


Fig. 9. Vers. 93. Aconitin $1:10^5$. Erstes Ventrikelerregungsstadium. Extrasystolen setzen immer früher ein, zuletzt kurz nach Akme der Hauptsystole (Verkürzung der refraktären Phase).

Ein solches Stadium der 2 Extrasystolen pflegt nicht lange anzuhalten und ist auch öfters durch Kontraktionen mit einer Extra-

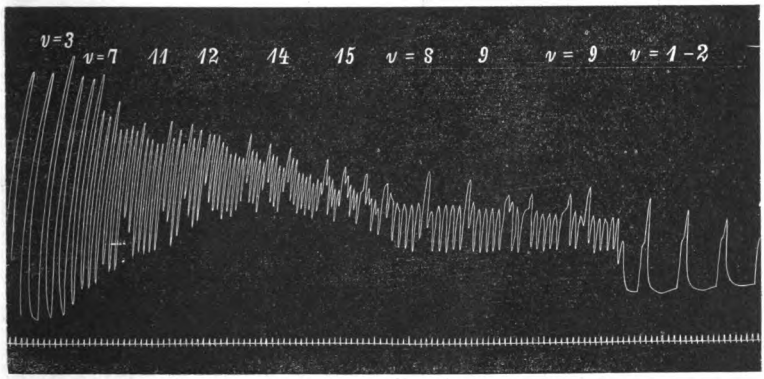


Fig. 10. Vers. 135. Aconitin $1:2\cdot10^5$. Erstes Ventrikelerregungsstadium (während des Maximums einzelne Trigemini und Quadrigemini).

systole unterbrochen; daher ist nur bisweilen während desselben mehr oder minder genau eine Verdreifachung der Ventrikelfrequenz zu konstatieren.

Herzen, die einen abnorm niedrigen Ursprungsrhythmus haben,

1) Vgl. unten S. 29—30.

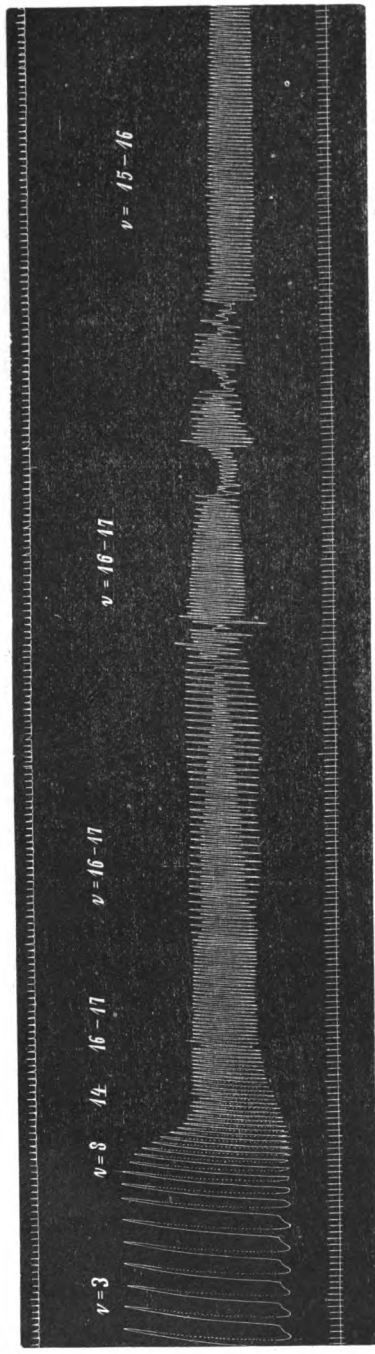


Fig. 11. Vers. 98. Aconitin $1:4 \cdot 10^5$. Erstes Ventrikelerregungsstadium. Während des Maximums kontinuierliche Bigeminie.

zeigen öfters zunächst eine mehr oder weniger rasche Beschleunigung unter fortschreitender Verkürzung der Vs - Vs - Intervalle, Abkürzung des Kontraktionsablaufs und zunehmender Verminderung der Kontraktionsintensität; erst später, also erst bei Extrasystolenbildung mit höherer Beschleunigung, stellt sich periodische Intensitätsschwankung, insbesondere Alternation, ein (vgl. Fig. 11). In einem Fall, ebenfalls mit niedrigem Ursprungsrhythmus (Vers. 171), erfolgte erst allmähliche Beschleunigung von 3—4 auf 5—6 (pro 10 Sek.), dann vollkommen unvermittelte Verdoppelung der Ventrikelfrequenz durch plötzliche Einschiebung einer Extrasystole hinter jeder Ventrikelhauptsystole.

Das Inkoordinations-Stadium. Während des Maximums der Beschleunigung folgen die Bewegungsimpulse gewöhnlich so rasch aufeinander, daß die Kontraktionen meist nicht vollständig, oft sogar sehr unvollständig sind, zumal in den Fällen, in denen bereits kurz nach der Akme der Hauptsystole (oder auch nach der Akme der Extrasystole) immer wieder Extrasystolen ausgelöst werden. Das Herz ist schließlich nicht mehr imstande regelmäßig zu arbeiten; und so schließt sich häufig unmittelbar an die maximale Beschleunigung ein Inkoordinationsstadium an, das bereits sowohl von Boehm[1]) wie

1) l. c. S. 21 und S. 26—27.

von Cash und Dunstan [1]) treffend charakterisiert worden ist. Partielle, auf einzelne Bezirke des Ventrikels beschränkte Kontraktionen, die vom Schreibhebel kaum wiedergegeben werden, wechseln in unregelmäßiger Aufeinanderfolge mit einzelnen ausgiebigen Kontraktionen ab (vgl. Fig. 12, 27). Eine genaue Zählung der Bewegungsimpulse ist unmöglich. Rechnet man jedoch die partiellen Kontraktionen (ebenso wie alle einigermaßen deutlichen Extrasystolen) als selbständige Kontraktionen, so ist auch während dieser Inkoordination eine erhöhte Frequenz, also eine Steigerung der Bewegungsimpulse (vgl. Fig. 11), manchmal sogar eine maximale Steigerung derselben zu konstatieren. Man kann daher die Inkoordination als Teilerscheinung des Beschleunigungsstadiums auffassen, wenn man nicht vorzieht, beide Erscheinungen als Erregungsstadium zu bezeichnen. Jedenfalls gehen Beschleunigung und Inkoordination nicht selten ohne scharfe Grenze ineinander über, indem beispielsweise die inkoordinierten Herzbewegungen durch eine kleinere oder größere Anzahl frequenter Kontraktionen von regelmäßiger Schlagfolge unterbrochen werden (vgl. Fig. 11, 12); und es macht auch oft die Inkoordination gegen Ende des ersten Erregungsstadiums wiederum einem regelmäßigen, aber noch erhöhten (vgl. Fig. 7, 11, 26), bisweilen sogar maximal gesteigerten Rhythmus Platz.

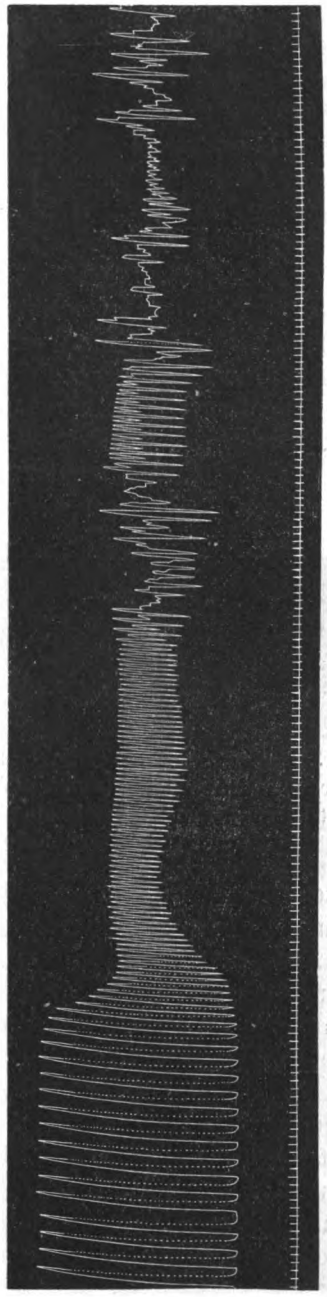


Fig. 12. Vers. 94. Aconitin 1 : 4 · 10⁴. Erstes Ventrikelerregungsstadium. Ausgeprägte Inkoordination, unterbrochen durch kont. Bigeminie in der Maximalfrequenz 17.

1) l c. S. 275.

Die Inkoordination tritt übrigens keineswegs in allen Fällen auf. Nicht selten ist die Schlagfolge während des ganzen ersten Erregungsstadiums abgesehen von zunehmender oder abnehmender Beschleunigung und abgesehen von kleinen durch die Extrasystolenbildung bedingten Differenzen der Vs-Vs-Intervalle[1]) annähernd regelmäßig (vgl. Fig. 3). In andern Fällen tritt wiederum eine ungewöhnlich stark ausgeprägte Inkoordination auf, nicht bloß bei höheren, sondern auch bei schwächeren Giftkonzentrationen (z. B. Vers. 166 [Ac. $1:2.10^5$], 134 [Ac. $1:4.10^5$], 140 [Ac. $1:8.10^5$], 172 (Fig. 27) [Ac. $1:8.10^5$]). Bisweilen wird das Inkoordinationsstadium durch vorübergehenden systolischen Stillstand des Ventrikels unterbrochen.

Die Dauer des ersten Erregungsstadiums des Ventrikels ist sehr verschieden, meist aber kurz, unter 49 Fällen 18 mal 1—2, 11 mal 3—4, 7 mal 5—6, 6 mal 7—8, 3 mal 9—10, 2 mal zwischen 11 und 20, 1 mal zwischen 21 und 30, 1 mal über 30 Min. (33 Min.). Bei sehr starken ($1:10^4$ bis $1:2.10^5$) und andrerseits bei schwachen Gift-

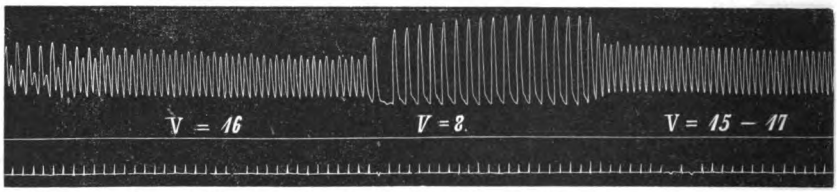


Fig. 13. Vers. 133. Aconitin $1:4\cdot10^5$ (Bild a). Ende des ersten Ventrikelerregungsstadiums; (plötzlicher Wegfall der Extrasystolen); kurz darauf plötzlicher Beginn des zweiten Ventrikelerregungsstadiums; (Wiederauftreten der Extrasystolen).

konzentrationen ($1:10^6$) war die Dauer im Durchschnitt geringer als bei mittleren Konzentrationen ($1:4.10^5$ bis $1:6.10^5$).

Abstieg der Beschleunigung. Der Abstieg der Beschleunigung vollzieht sich im ganzen analog dem Anstieg, ist aber häufig noch steiler als letzterer, indem der Wegfall der Extrasystolen, der hauptsächlich den Abfall der Frequenz bedingt, meist noch unvermittelter erfolgt als ihr erstes Auftreten bei Beginn des Erregungsstadiums. Dem sprunghaften Wegfall der Extrasystolen entspricht nicht selten ein sprunghafter Abfall der Frequenz annähernd im Verhältnis 2:1 (vgl. Fig. 13, 26). Die Halbierung wird manchmal durch Pseudoalternation unter allmählichem Kleinerwerden der Extrasystolen eingeleitet (vgl. Fig. 14). Ausnahmsweise kann sich auch zwischen

1) Im folgenden sind öfters folgende Abkürzungen benutzt worden: für Ventrikel V, Ventrikelsystole Vs, für Vorhof A, für Vorhofsystole As.

den doppelten und den einfachen Rhythmus eine Zwischenperiode einschieben, in der teils einzelne Kontraktionen im einfachen, teils noch Gruppen im doppelten Rhythmus auftreten.

Nicht selten erfolgt der sprunghafte Abstieg der Ventrikelfrequenz aber auch in anderen Proportionen. Beispielsweise wird er manchmal durch einen Sprung etwa im Verhältnis 4:3 oder im Verhältnis 3:2 eingeleitet. Hieran schließt sich manchmal ein zweiter Sprung, sodaß sich der ganze Abstieg in zwei Etappen etwa im Verhältnis von 4:3:2 bzw. im Verhältnis von 3:2:1 vollzieht.

Ein plötzlicher Übergang in etwa $^1/_3$ oder in annähernd $^1/_4$ der bisherigen Frequenz wird gelegentlich beobachtet; ferner der Abfall in Etappen von 4:2:1. In andern Fällen ist der Abstieg der Beschleunigung regelloser und erfolgt nicht in so bestimmten Zahlenverhältnissen wie bei den oben angegebenen Beispielen.

Ist der Abstieg sehr steil, so leitet in der Regel ein kurz vorübergehender Ventrikelstillstand den neuen langsamen Rhythmus ein.

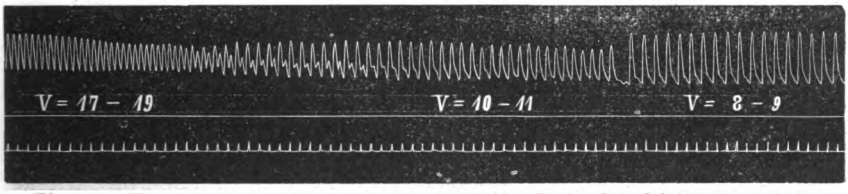


Fig. 14. Vers. 114. Aconitin $1:4\cdot10^5$ (Bild b). Ende des dritten Ventrikelerregungsstadiums. Übergang von der Frequenz 17—19 unter allmählichem Kleinerwerden und folgendem Wegfall der Extrasystolen zur Frequenz 10—11; weiterhin Sprung von 11 auf 8—9.

Manchmal wird das Ventrikelerregungsstadium durch eine Anzahl von langsamer aufeinanderfolgenden Kontraktionen unterbrochen; der noch erregte Ventrikel fällt aber sehr bald wieder unter erneuter Extrasystolenbildung in die stark beschleunigte Schlagfolge zurück (vgl. Fig. 8).

Ein allmählicher Abstieg der Frequenz gehört also zu den Ausnahmen. In einzelnen Fällen wurde er durch ein allmähliches Seltnerwerden der Extrasystolen unter Schwankungen der Kontraktionsintensität herbeigeführt (analog dem öfter beobachteten allmählichen Auftreten von Extrasystolen bei Beginn des ersten Beschleunigungsstadiums). Nicht selten schließt sich der langsame Rhythmus unmittelbar an die Inkoordination an.

Meist nimmt der Ventrikel nach Ablauf des ersten Erregungsstadiums annähernd den ursprünglichen Rhythmus wieder auf (unter

49 Fällen 30 mal). Folgen indes auf das erste Beschleunigungsstadium bald weitere Beschleunigungsattacken, so ist der Rückgang der Frequenz am Ende des ersteren öfters unvollkommen (unter 22 Fällen 12 mal). Auch kann der Ventrikelrhythmus am Ende des ersten Beschleunigungsstadiums durch den augenblicklichen (manchmal noch beschleunigten) Vorhofsrhythmus beeinflußt werden. Seltner schließt sich bereits unmittelbar an das erste Erregungsstadium ein ausgesprochen unternormaler Rhythmus (vgl. Fig. 10) oder vollkommener Ventrikelstillstand an.

Die Kontraktionsintensität, die während des ersten Erregungsstadiums meist ganz bedeutend an Umfang eingebüßt hat, nimmt in der Regel bei Beginn des langsameren Rhythmus nach Beendigung des ersten Erregungsstadiums ganz plötzlich wieder zu, manchmal annähernd bis zur normalen Höhe, namentlich nach raschem Ablauf des Erregungsstadiums, selbst bei stärkeren Giftkonzentrationen (vgl. Fig. 3, 7, 8, 9). Gewöhnlich ist aber die Erholung nur partiell (vgl. Fig. 10). Bisweilen ist jedoch der Ventrikel bereits am Ende des ersten Erregungsstadiums so erschöpft, daß nur noch matte Kontraktionen im langsameren Rhythmus folgen.

Weitere Erregungstadien. Oft stellten sich (unter 49 Fällen 22 mal) nach kürzeren oder längeren Intervallen weitere Erregungsstadien von ähnlichem Charakter ein wie das oben geschilderte erste Erregungsstadium. Die Zahl derselben ist zwar gewöhnlich beschränkt (1—3), kann aber bei geringeren Giftkonzentrationen, denen der Ventrikel längere Zeit zu widerstehen vermag, auch höher sein. Bei einer Giftkonzentration von $1:10^6$ wurden einmal 6, ein andresmal 9 solche Attacken beobachtet. Der Ablauf derselben ist von dem des ersten Erregungsstadiums nicht grundsätzlich verschieden; nur vollzieht sich die Erhöhung der Frequenz des Ventrikels, der sich jetzt in einem Zustand reizbarer Schwäche befindet, durchschnittlich noch rascher, durch plötzliches Wiederauftreten von Extrasystolen; diese späteren Attacken beginnen daher nicht selten mit einer Verdoppelung des Rhythmus (vgl. Fig. 13). Der Abfall der Beschleunigung geht genau so vor sich wie beim ersten Erregungsstadium, also meist ebenfalls plötzlich, sprungweise, oft unter Halbierung, ausnahmsweise durch Seltnerwerden der Extrasystolen bei periodischen Schwankungen der Kontraktionsintensität. Manchmal sind die weiteren Erregungsstadien nur kurz und rudimentär. Beispielsweise äußerte sich das zweite Beschleunigungsstadium von Vers. 139 nur in vier periodisch auftretenden überzähligen Extrasystolen des Ventrikels (vgl. Fig. 15).

Lähmungsstadium und Ventrikelstillstand. Bei den

Giftkonzentrationen, die zur Anwendung gelangten ($1:10^4$ bis $1:10^6$), wird nur selten vollkommenes Ausbleiben eines Beschleunigungsstadiums beobachtet, am ehesten noch bei schwächeren Konzentrationen (Vers. 160 [Ac. $1:6.10^5$], 90 [Ac. $1:10^6$]). Bei allen Versuchen ohne Ausnahme aber zeigte das Aconitin eine die Kontraktionsintensität des Ventrikels mehr oder weniger rasch schwächende Wirkung. Bis zum Beginn des ersten Erregungsstadiums nehmen die Ventrikelkontraktionen zwar meist nur wenig an Umfang ab; die Erholung nach demselben aber, selbst wenn sie weitgehend ist, pflegt nur kurze Zeit anzuhalten; die Kontraktionen werden kleiner und kleiner, der Rhythmus oft unternormal, mehr oder weniger irregulär. Schließlich

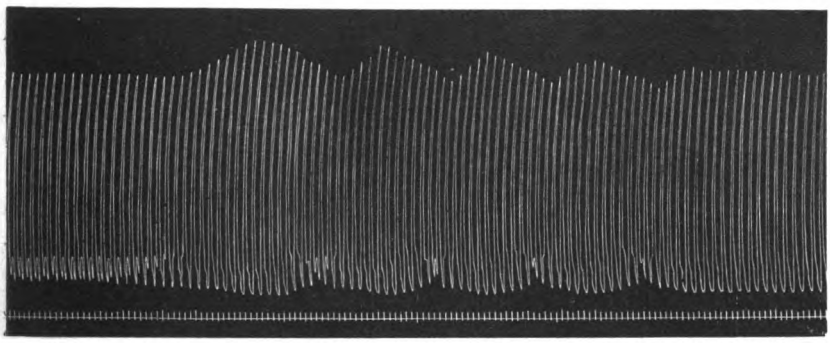


Fig. 15. Vers. 139. Aconitin $1:10^6$. Rudimentäres zweites Ventrikelerrregungsstadium. Vier Perioden schwankender Intensität mit je einer überzähligen Ventrikelextrasystole bei normaler Vorhofsfrequenz.

bleibt der Ventrikel je nach der Giftkonzentration früher oder später stehen, bisweilen in voller Systole. Öfters wird der Erschlaffungsvorgang bei den Kontraktionen des Ventrikels kurz vor dessen Stillstand immer unvollständiger, bis schließlich Stillstand in halber Systole erfolgt. Zwischen der Giftkonzentration und der Zeitdauer bis zum Ventrikelstillstand besteht (abgesehen von sehr starken Giftkonzentrationen) annähernd Proportionalität. Der Stillstand erfolgte durchschnittlich bei einer Konzentration von $1:10^4$ nach 4, bei $1:10^5$ nach 12, bei $1:2.10^5$ nach 22, bei $1:4.10^5$ nach 34 Minuten, während er bei der Verdünnung $1:8.10^5$ frühestens nach 53, bei $1:10^6$ frühestens nach 75 Min. eintrat. Der Wert $c \times t$ (Produkt des Giftprozentgehalts und der Zeitdauer der Giftwirkung bis zum Ventrikelstillstand) beträgt demnach bei der Konzentration $1:10^4 = 0.040$, bei $1:10^5 = 0.012$, bei $1:2.10^5 = 0.011$, bei $1:4.10^5 = 0.008$.

Erholung. Bei einer Verdünnung von $1:10^6$ wurde einmal eine fast vollkommene spontane Erholung beobachtet (Vers. 114).

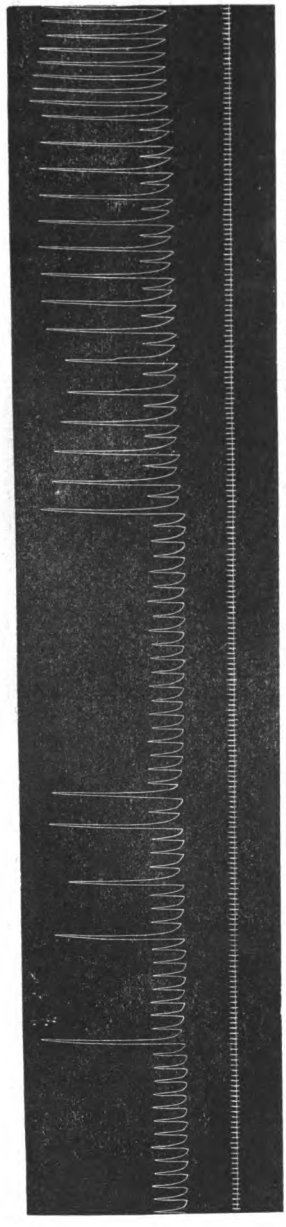


Fig. 16. Vers. 137. Aconitin $1:4.10^5$. Erholung unmittelbar nach Zufuhr von Adrenalin.

Die Ventrikelkontraktionen zeigten sechs Stunden nach der Giftzufuhr wieder denselben Umfang und annähernd denselben Rhythmus wie vor der Giftwirkung, bei regelmäßiger Schlagfolge. Ausnahmsweise trat auch bei der Konzentration $1:4.10^5$ einmal nach $1^1/_2$ Stunden eine partielle spontane Erholung ein, an die sich nach Ersatz der Giftlösung durch Ringersche Lösung in drei Stunden annähernd vollkommene Erholung anschloß (Vers. 134). Häufiger wurde eine partielle oder annähernd vollständige Erholung beobachtet, wenn die Giftlösung kurz nach dem Ventrikelstillstand durch Ringersche Lösung ersetzt und in der nächsten Zeit wiederholt frische Ringersche Lösung zugefügt wurde. Manchmal hielt diese Erholung noch 15—18 Stunden, einmal noch 25 Stunden nach der Giftzufuhr an. Die höchste Konzentration, bei der Erholung noch eintrat, war $1:4.10^5$.

Gegenwirkung von Adrenalin und Atropin. Bemerkenswert ist, daß die (kurze Zeit nach dem Ventrikelstillstand bewirkte) Einführung von 0,25—0,3 ccm Adrenalin $1:10^4$ in den Ventrikel (unter Absaugen des gleichen Quantums Giftlösung) gewöhnlich sofort eine partielle, allerdings nur vorübergehende Erholung des Ventrikels herbeiführte, einmal sogar bei einer Giftkonzentration $1:1{,}5.10^5$. Besonders weitgehend war die Erholung durch Adrenalin in einem Fall (Vers. 137 [Ac. $1:4.10^5$]). Es traten hier eine Minute nach der Adrenalinzufuhr neben schwächeren einzelne sehr ausgiebige Ventrikelkontraktionen auf (vgl. Fig. 16); letztere stellten sich in den nächsten Minuten immer öfter an Stelle der schwächeren Kontraktionen ein; nach 6 Minuten ergab sich ein regelmäßiger Rhythmus von kräftigen Kontraktionen, zunächst vorübergehend, später

(nach einem längeren Stadium von Unregelmäßigkeiten und Intensitätsschwankungen) für längere Zeit.

Atropin, das von Cash und Dunstan[1]) als der kräftigste Antagonist von Aconitin bezeichnet wird, bewirkte, unmittelbar nach dem Ventrikelstillstand (durch Aconitin $1:4.10^5$) appliziert, nur kurz vorübergehende partielle Erholung. Wurde das Herz vor der Aconitinzufuhr atropinisiert, so verlief die Aconitinvergiftung (Konz. $1:4.10^5$) vielleicht etwas milder als gewöhnlich. Doch war jedenfalls der antagonistische Einfluß des Atropin, wie auch Boehm[2]) beobachtete, unbedeutend.

Aconitinwirkung auf den Vorhof.

Der Vorhof zeigt im allgemeinen eine geringere Empfindlichkeit dem Aconitin gegenüber als der Ventrikel. Diese Tatsache trat hauptsächlich bei den Versuchen hervor, bei welchen (unter vorsichtigem allmählichen Ablassen der Ringerschen Lösung) eine Durchspülung des Herzens mit einer Aconitinlösung von der beabsichtigten Konzentration vorgenommen wurde, während eine zweite Reihe von Versuchen, bei denen ein geringeres Quantum einer höher konzentrierten Giftlösung der Ringerschen Flüssigkeit des Kreislaufs zugefügt wurde, naturgemäß relativ stärkere Vorhofserscheinungen auslöste, da ja hier vor vollkommener Mischung die konzentriertere Giftlösung zuerst auf den Vorhof einwirkte. Aber auch in letzteren Fällen traten die Vergiftungserscheinungen von seiten des Vorhofs nicht so regelmäßig auf wie von seiten des Ventrikels.

Bei den Durchspülungsversuchen war die Schlagfolge des Vorhofs, während sich die Ventrikelfrequenz stets über 1,6 des ursprünglichen Rhythmus erhob, in einem Drittel der Fälle überhaupt nicht, in reichlich der Hälfte der Versuche entweder gar nicht oder nur wenig (bis 1,5) beschleunigt. Es ist ferner bemerkenswert, daß die Ventrikelbeschleunigung in der Hälfte der übrigen Fälle (bei denen also der Beschleunigungsquotient höher als 1,6 war) eher einsetzte als die Vorhofsbeschleunigung, während bei der andern Hälfte der Beginn der Beschleunigung von Ventrikel und Vorhof gleichzeitig erfolgte. Weiterhin trat die Vorhofsbeschleunigung stets allmählicher auf als die des Ventrikels, und zwar in der Regel in Form einer annähernd stetigen Beschleunigung, die gewöhnlich erst nach einigen Minuten (2—10, meist 5—10 Min.) ein Maximum erreichte, während der Anstieg der Ventrikelbeschleunigung bei diesen Versuchen nur

1) l. c. S. 281.

2) l. c. S. 23 u. S. 31.

1—3 (meist 1—2) Minuten dauerte. Dementsprechend zog sich das ganze erste Vorhofsbeschleunigungsstadium mehr in die Länge ($3^1/_2$—14 Minuten) als das erste Ventrikelbeschleunigungsstadium (1—8 Minuten); und das Maximum der Vorhofsbeschleunigung fiel meist in eine Zeit, in der der Ventrikel bereits zu einem langsameren Rhythmus zurückgekehrt war (vgl. Fig. 17).

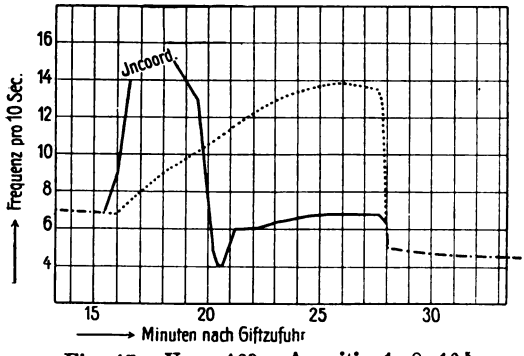


Fig. 17. Vers. 163. Aconitin $1:8\cdot10^5$. (Durchspülungsversuch). ——— Ventrikel. ..... Vorhof.

Bisweilen trat während der ersten Ventrikelbeschleunigung nur eine geringe kurz vorübergehende Erhöhung der Vorhofsfrequenz auf, während die Haupterhöhung der Vorhofsfrequenz erst nach Ablauf der ersten Ventrikelbeschleunigung folgte (vgl. Fig. 18).

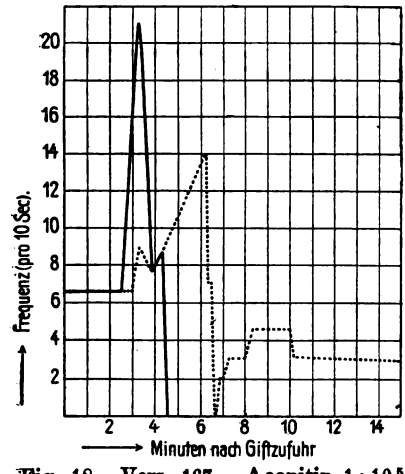


Fig. 18. Vers. 167. Aconitin $1:10^5$. (Durchspülungsversuch). ——— Ventrikel. ..... Vorhof.

Bei Zugabe von konzentrierteren Giftlösungen zum Kreislauf erhob sich die Vorhofsbeschleunigung in 42 Proz., die Ventrikelbeschleunigung in 14 Proz. nicht über 1,5 der Ursprungsfrequenz. Selbst hier trat also die typische Ventrikelbeschleunigung regelmäßiger auf als eine ausgesprochene Vorhofsbeschleunigung. Die relativ starke Einwirkung auf den Vorhof äußerte sich aber darin, daß hier nur in 38 Proz. der Versuche die Ventrikelbeschleunigung der Vorhofsbeschleunigung vorausging und in 25 Proz. gleichzeitig eintrat, in den übrigen 38 Proz. dagegen umgekehrt die Vorhofsbeschleunigung primär eintrat, gewöhnlich unter vorübergehendem Rückgang der Ventrikelfrequenz, deren Steigerung später, und zwar rascher erfolgte, so daß der Ventrikel die Vorhofsfrequenz wieder einholte oder auch überholte (vgl. Fig. 19).

In einzelnen Fällen erreichte der Vorhof schließlich mit einer Beschleunigung von 3,0—6,0 des Normalrhythmus oder mit 17—19 Kontraktionen pro 10 Sekunden eine sehr beträchtliche Frequenz. Das Vorhofsmaximum übertraf hier das Ventrikelmaximum. Bei Fällen dieser Art wirkte eine verhältnismäßig starke Giftlösung ein ($1 : 10^5$ bis $1 : 3.10^5$). Bei Anwendung von schwächeren Giftlösungen ($1 : 6.10^5$ bis $1 : 10^6$) trat dagegen nur ausnahmsweise eine erhebliche Vorhofsbeschleunigung auf, und stets war hier die Ventrikelbeschleunigung höher, meist sogar viel höher als die Steigerung der Vorhofsfrequenz, sofern überhaupt eine Erhöhung der letzteren zur Beobachtung kam.

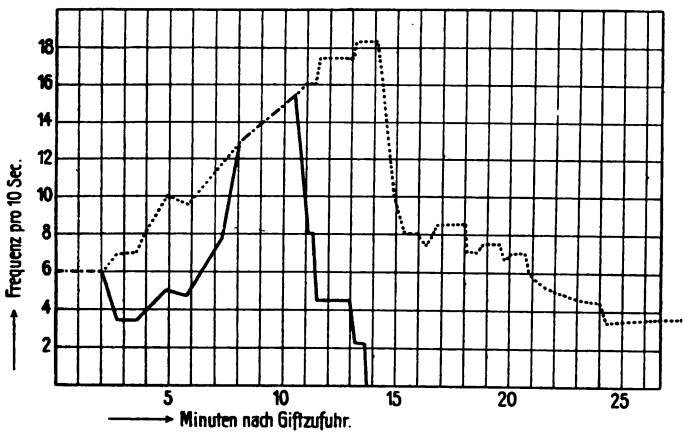


Fig. 19. Vers. 161. Aconitin $1 : 3 \cdot 10^5$.
(Zugabe von konzentrierterer Lösung zum Kreislauf).
——— Ventrikel. ..... Vorhof.

Es scheint demnach die Grenzkonzentration der Giftwirkung für den Ventrikel niedriger zu liegen als für den Vorhof.

Die Schlagfolge beim Anstieg der Vorhofsfrequenz war meist regelmäßig oder wenigstens — abgesehen von einzelnen größeren Intervallen — annähernd regelmäßig (vgl. z. B. Fig. 26). Erreichte der Vorhof eine sehr hohe Frequenz, so wurden die Kontraktionen oberflächlich. Eine ausgesprochene Irregularität trat aber auch während des Maximums der Beschleunigung nur ausnahmsweise auf. Bisweilen wurden bei starker Vorhofsbeschleunigung doppelschlägige Vorhofskontraktionen beobachtet, indem die folgende Vorhofsystole bereits vor vollendeter Erschlaffung der vorhergehenden Vorhofskontraktion begann. In anderen Fällen war Vorhofsbigeminie nicht ohne weiteres aus dem Verlauf der Vorhofskurve, sondern nur durch einen Vergleich mit der Ventrikelkurve zu erkennen (vgl. unten).

Häufig wurden periodische Intensitätsschwankungen der Vorhofskontraktionen beobachtet (vgl. unten).

Abstieg der Vorhofsfrequenz. Im Gegensatz zu dem meist allmählichen Anstieg der ersten Vorhofsbeschleunigung vollzog sich der Abstieg meist plötzlich, ganz unvermittelt, nicht selten unter Halbierung des Rhythmus. In einem dieser Fälle wurde die Halbierung durch Übergang der Bigeminusbildung in Einzelkontraktionen herbeigeführt. Manchmal ist der Sprung beim Abstieg noch größer, etwa im Verhältnis von 4 : 1. Einmal folgte einer Halbierung ein weiterer Sprung auf etwa ein Achtel der vorhergehenden Beschleunigung. Doch erfolgte die Rhythmusteilung keineswegs immer im Verhältnis der Potenzen von 2. Bisweilen verhielt sich der neue Rhythmus zum alten etwa wie 2 : 3 (vgl. Fig. 20) oder auch wie 3 : 4. In anderen Fällen war eine einfache Zahlenbeziehung zwischen dem alten und dem neuen Rhythmus überhaupt nicht zu erkennen. Bei

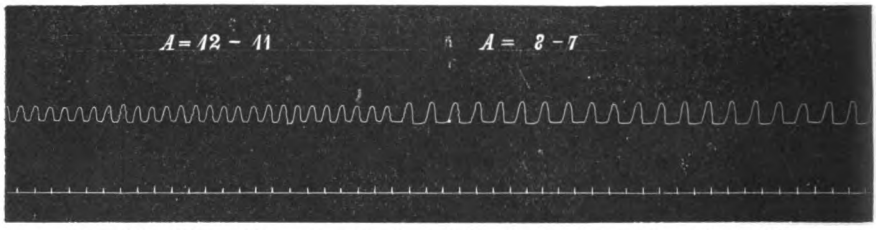


Fig. 20. Vers. 152. Aconitin $1 : 4 \cdot 10^5$. Ende des ersten Vorhofsbeschleunigungsstadiums. (Sprunghafter Abstieg von 12—11 auf 8—7, d. h. etwa im Verhältnis 3 : 2.)

großen Sprüngen lag zwischen den beiden Rhythmen meist ein größeres Intervall, also ein kurz vorübergehender Vorhofstillstand. Hin und wieder wurde der Übergang von der höheren zu der niedrigeren Frequenz durch Gruppenbildung vermittelt, indem neben Kontraktionen im alten frequenten Tempo zunächst vereinzelt und kurz, dann häufiger und länger Gruppen im neuen langsameren Rhythmus auftraten. Bisweilen begann der Rückgang der Vorhofsfrequenz allmählich, setzte sich aber sprungweise fort oder umgekehrt. Nur ausnahmsweise aber war der ganze Abstieg allmählich, vorausgesetzt daß die Beschleunigung einen höheren Grad erreicht hatte.

Der Übergang der Vorhofstätigkeit zu einem langsameren Rhythmus war in der Regel mit einem Wiedererstarken der Kontraktionsintensität verknüpft. Das schließlich erreichte Tempo war entweder mit dem Ursprungsrhythmus identisch, meist aber etwas, bisweilen

auch erheblich niedriger als letzterer. In der Regel war in diesem Stadium die Schlagfolge der Vorhofskontraktionen annähernd regelmäßig bis auf einzelne größere Intervalle, die bei manchen Versuchen hin und wieder auftraten.

Weitere Vorhofsbeschleunigungen. Unterbrochen wurde der langsame Rhythmus bei einzelnen Versuchen durch ein weiteres Beschleunigungsstadium des Vorhofs. Eine solche Wiederbeschleunigung des Vorhofs wurde indes seltener beobachtet als eine Wiederholung der Ventrikelbeschleunigung.

Der Verlauf der später auftretenden Vorhofsbeschleunigungen wich manchmal gar nicht von dem der ersten Beschleunigungsattacke ab; in andern Fällen aber war nicht bloß der Abstieg, sondern auch der Anstieg der Frequenz des in diesem Stadium reizbareren Vorhofs sprunghaft oder teils sprunghaft, teils allmählich. Auch hier erfolgten die Sprünge keineswegs immer im Verhältnis von 1 : 2 : 4, sondern öfters in anderer Stufenfolge, z. B. annähernd im Verhältnis von 2 : 3.

Lähmung des Vorhofs. Während das Aconitin nur in einem (wenn auch erheblichen) Teile der Fälle den Vorhof zeitweise zu beschleunigtem Rhythmus anregte, trat stets eine die Kontraktionsintensität des Vorhofs schwächende Wirkung auf, wenn auch nicht so rasch wie beim Ventrikel. Auch der durch stärkere Giftdosen schließlich bewirkte Vorhofstillstand erfolgte ausnahmslos erst längere Zeit nach dem Ventrikelstillstand. Bei schwächeren Giftkonzentrationen arbeitete der Vorhof noch so lange nach der Sistierung der Ventrikeltätigkeit, daß der Versuch noch vor dem Vorhofstillstande abgebrochen wurde. Bei einer Giftkonzentration von $1 : 2.10^5$, die bei einem Versuch (133) in 15 Minuten den Ventrikelstillstand herbeiführte, wurden noch 3 1/2 Stunden nach der Giftzufuhr regelmäßige Vorhofskontraktionen im Rhythmus 4 (ursprüngliche Frequenz 6) beobachtet. Konzentrationen von $1 : 10^5$ und $1 : 1{,}5.10^5$, die den Ventrikel in 7 (Vers. 167) bzw. in 13 Minuten (Vers. 158) lähmten, bewirkten in 38 bzw. 41 Minuten den Vorhofstillstand.

Beziehungen zwischen der Schlagfolge des Ventrikels zu der des Vorhofs während der Aconitinvergiftung.

Von besonderem Interesse, wenn auch nicht immer leicht zu analysieren, sind die Beziehungen zwischen dem Ventrikel- und dem Vorhofsrhythmus nach der Aconitinzufuhr. Aus der oben erwähnten Tatsache, daß einerseits die erste Ventrikelbeschleunigung meist rascher vor sich geht und überdies nicht selten auch früher beginnt als die des Vorhofs, anderseits die Vorhofsbeschleunigung, wenn sie

überhaupt in erheblichem Maße auftritt, länger anzuhalten pflegt als das erste oder Hauptbeschleunigungsstadium des Ventrikels, geht hervor, daß während des ersten Ventrikelbeschleunigungsstadiums meist die Ventrikelfrequenz die des Vorhofs übertrifft, im weiteren Verlauf des Versuchs umgekehrt nicht selten die Vorhofsfrequenz höher ist als die des Ventrikels.

A. Überwiegen der Ventrikelfrequenz.

Perioden schwankender Intensität vom allgemeinen Schema

$$\frac{V}{A} = \frac{a+1}{a}$$

(bei normaler oder annähernd normaler Vorhofsfrequenz).[1])

Der im Vergleich zur Vorhofsfrequenz raschere Anstieg der Ventrikelfrequenz wird durch periodisches Auftreten überzähliger ventrikulärer Extrasystolen bedingt. Je nachdem die Extrasystolen seltener oder häufiger auftreten, übertrifft die Zahl der Ventrikelkontraktionen weniger oder mehr die der Vorhofskontraktionen. Da die Ventrikelbeschleunigung progressiv steigt, so werden die Zeiträume, innerhalb deren eine Ventrikelextrasystole erfolgt, oder die Anzahl der Vorhofskontraktionen, auf die allemal eine überzählige Ventrikelsystole fällt, immer kürzer, bis schließlich die Differenz zwischen der V- und der A-Frequenz ein Maximum erreicht. (Vgl. z. B. Fig. 21). Am deutlichsten kann dies Verhalten in den seltneren Fällen beobachtet werden, bei denen der Ventrikelanstieg allmählich erfolgt, während die Vorhofsfrequenz normal bleibt. Beispielsweise trat beim Versuch 170 zunächst alle 11, dann alle 9, 7, 6, 5, 4, 3, 2 Vorhofskontraktionen eine überschüssige Ventrikelsystole auf, bis schließlich jeder Vorhofsystole zwei Ventrikelsystolen entsprachen, so daß sich also das Verhältnis V : A hintereinander wie 12 : 11, 10 : 9, 8 : 7, 7 : 6, 6 : 5, 5 : 4, 4 : 3, 3 : 2, schließlich wie 2 : 1 verhielt, oder allgemeiner ausgedrückt, sich V : A wie (a+1) : a verhielt, wobei a allmählich von 10 bis auf 1 herabging.

Dieses periodische Auftreten von Extrasystolen war fast konstant von mehr oder weniger in die Augen fallenden periodischen Schwankungen der Kontraktionsintensität des Ventrikels und des Vorhofs begleitet.

Im Verlaufe einer solchen Periode schwankender Intensität vom Typus V : A=(a+1) : a sind die Intervalle zwischen den einzelnen Vorhofsystolen meist annähernd gleich groß (vgl. Fig. 21, 22, 26, 30b); nur ist bisweilen das Intervall zwischen der letzten As der voraus-

1) Für Ventrikel ist hier und im folgenden die Abkürzung V, für Vorhof A gewählt; ebenso später für Ventrikelsystole Vs, für Vorhofsystole As.

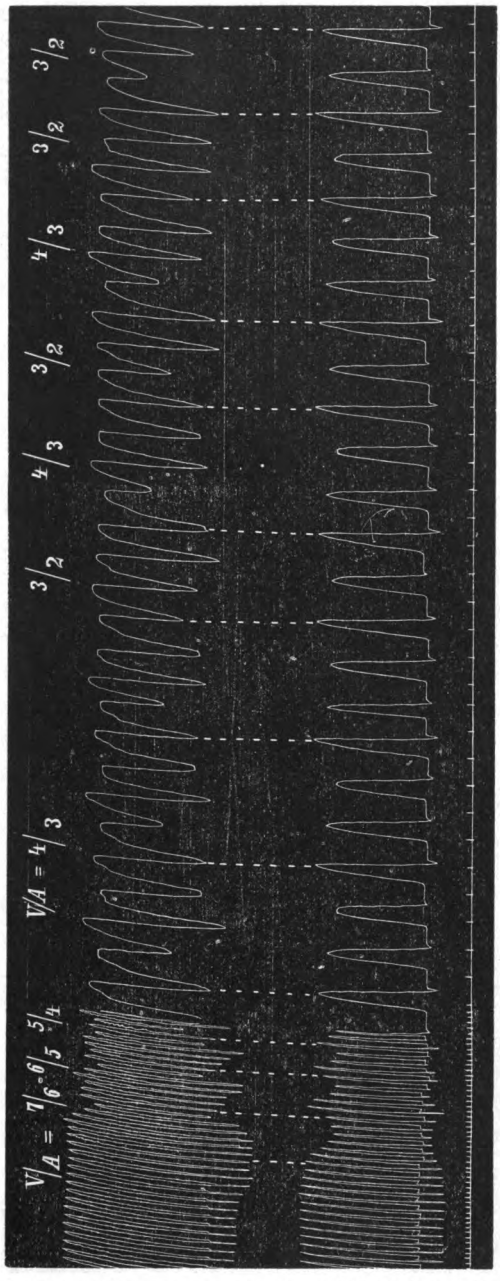


Fig. 21. Vors. 162. Aconitin 1:6·10⁵. Beginn des ersten Ventrikelerregungsstadiums unter Perioden schwankender Intensität vom Typus V:A = (a + 1):a.

gehenden und der ersten As der folgenden Periode etwas verlängert (vgl. Fig. 24), offenbar infolge der Einschiebung der ventrikulären Extrasystole am Ende der Periode. Andrerseits sind die Vs-Vs-Intervalle — ebenfalls infolge der Einschiebung der Extrasystole — am Ende der Periode nicht selten deutlich verkürzt, was sich in manchen Fällen durch Messung feststellen läßt und sich in anderen Fällen (bei langsamem Lauf des Kymographion) wenigstens durch unvollständige Erschlaffung der vorausgehenden Systole kundgibt (z. B. Fig. 6, 15). Die Einschiebung der Extrasystole erfolgt meist am oder gegen Ende (Fig. 6, 15, 24), seltener in der Mitte der Periode. (Fig. 21, 22). Bemerkenswert ist, daß das Vs-Vs-Intervall von Beginn der Extrasystole bis zum Beginn der nächstfolgenden Systole ebenfalls (Fig. 24), bisweilen sogar mehr verkürzt ist (Fig. 21) als das der Extrasystole vorausgehende Vs-Vs-Intervall. Diese ventri-

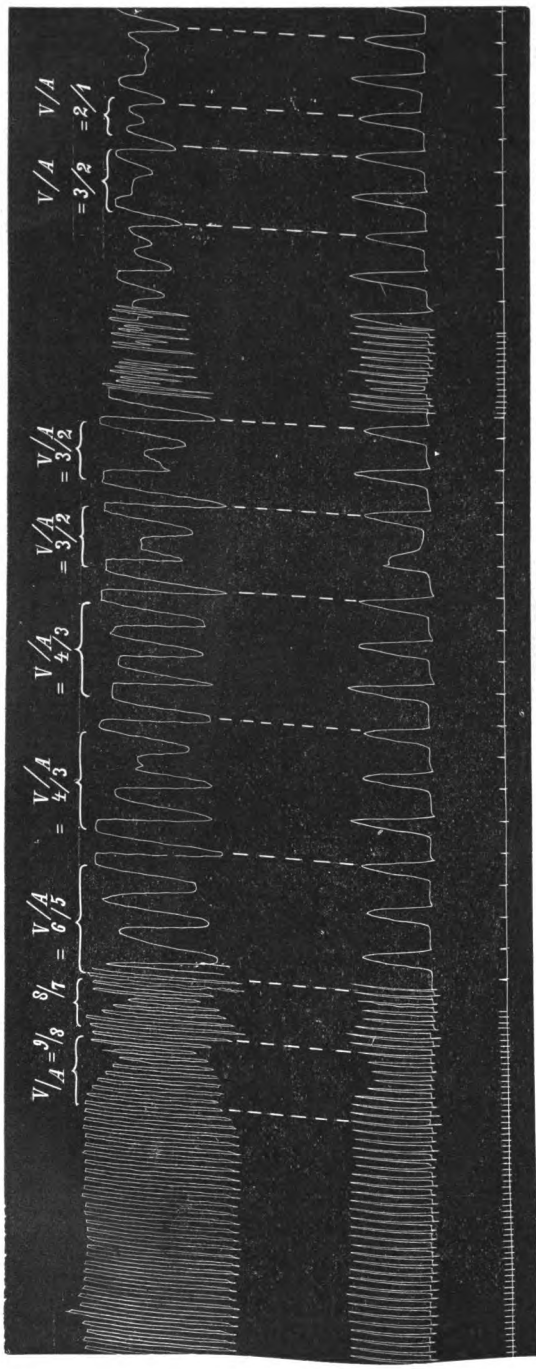


Fig. 22. Vers. 163. Aconitin 1 : 8 · 10^5. Beginn des ersten Ventrikelerregungsstadiums unter Perioden schwankender Intensität vom Typus V : A = (a + 1) : a. (Überzählige ventrikuläre Extrasystole und Kontraktionsminimum der Vs in der Mitte der Periode.)

kulären Extrasystolen entsprechen also den von Pan[1]) bei gewissen krankhaften Zuständen des menschlichen Herzens beobachteten „interpolierten Extrasystolen", deren Auftreten in einem so frühen Stadium erfolgt, daß der Ventrikel auf den nächsten Normalreiz wieder anspricht. Nur ausnahmsweise ist das auf die Extrasystole folgende Vs-Vs-Intervall kompensatorisch verlängert, am ehesten bei kurzen Perioden (Vers. 165 : 3 : 2- und 2 : 1-Perioden; Vers. 170: 2/1-Perioden; vgl. auch Fig. 4, 5).

Es ist aber nicht immer leicht, die Stellung der Extrasystole sicher festzustellen, da nicht bloß die Vs-Vs-Intervalle vor und hinter der Extrasystole, sondern in geringerem Maße auch alle übrigen Vs-Vs-Intervalle im Bereiche der Pe-

1) O. Pan, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. I. S. 62 (1905).

riode vom Typus V : A = (a + 1) : a eine gewisse Verkürzung gegenüber den As-As-Intervallen zeigen. Während nämlich allemal die erste Ventrikelsystole der Periode annähernd zu normaler Zeit nach der Vorhofsystole beginnt (meist etwa zur Akme der Vorhofsystole oder kurz hinterher), setzen die folgenden Ventrikelsystolen der Periode allmählich früher ein, so daß in der Mitte einer längeren Periode der Ventrikel die Systole etwa gleichzeitig mit dem Vorhof anfängt, gegen Ende der Periode die Ventrikelsystole sogar der entsprechendenn Vorhofsystole vorausgeht. Mit anderen Worten: das As-Vs-Intervall ist zu Beginn der Periode V : A = (a + 1) : a annähernd normal, wird dann kleiner, in der Mitte der Periode gleich Null, gegen Ende derselben negativ. Durch die interpolierte Extrasystole erfolgt dann der Ausgleich der Differenz zwischen a As-As-Intervallen und a Vs-Vs-Intervallen. Diese periodische Verschiebung der As-Vs-Intervalle vollzieht sich im Bereich dieser Perioden ganz gesetzmäßig.

Auch die Intensitätsschwankungen im Bereiche der Perioden vom Typus V : A = (a + 1) : a zeigen einen gesetzmäßigen Verlauf. Die Höhe der Ventrikelkontraktionen steigt meist zuerst an bis zu einem Maximum etwa in der Mitte der Periode und fällt dann allmählich ab bis zu einem Minimum am Ende derselben (Fig. 6, 15, 21), indem in der Regel nicht bloß die Kontraktionshöhe nachläßt, sondern auch die Erschlaffung unvollständig wird. Von den Vorhofskontraktionen war bei kürzeren Perioden meist die erste, selten die zweite As am größten, die letzte As am kleinsten (vgl. Fig. 21; Fig. 23 4 : 3-Periode); bei den längeren Perioden folgte meist einem kurzen Anstieg ein längerer Abstieg der Kontraktionsintensität der Vorhofsystolen (vgl. z. B. Fig. 26, auch Fig. 21); oder es bildeten auch hier die Vorhofskontraktionen von der ersten bis zur letzten As der Periode eine absteigende Treppe, namentlich bei Beginn der Periodenbildung [(z. B. Fig. 21 (7 : 6-Periode), Fig. 23 (einleitende 8 : 7-Periode)].

In einer geringeren Anzahl von Fällen war der Verlauf der Intensitätsschwankungen des Ventrikels umgekehrt, das Minimum also in der Mitte der Periode [Fig. 22 (3 : 2); Fig. 30b (4 : 3 und 3 : 2)]. Offenbar wird nicht selten das Minimum — sei es am Ende der Periode (Fig. 6, 15), sei es in der Mitte derselben (Fig. 22, 30b), — durch die geringere Größe der Extrasystole herbeigeführt. Die Intensitätsschwankungen beschränken sich aber, wie aus dem Obengesagten hervorgeht, nicht allein auf die Extrasystole; und es kann auch die Extrasystole sich andererseits durch höhere Kontraktionsintensität auszeichnen als die zugehörige Hauptsystole. Letzteres Verhalten ist namentlich bei 2 : 1-Perioden nicht selten deutlich zu beobachten (vgl.

Fig. 23); in andern Fällen ist aber auch hier die Extrasystole kleiner als die Hauptsystole (vgl. Fig. 25, 24, auch Fig. 7). Bei diesen 2 : 1-Perioden erwecken die regelmäßigen Intensitätsschwankungen auf den ersten Blick den Eindruck des Herzalternans, zumal da die beiden Vs-Vs-Intervalle manchmal annähernd gleichgroß sind. Da aber jede zweite (kleinere oder größere) überzählige Ventrikelkontraktion als ventrikuläre Extrasystole aufgefaßt werden muß, so handelt es sich hier im Sinne von H. E. Hering nicht um echte Alternation, sondern um Herzbigeminie, und zwar meist um kontinuierliche Herzbigeminie (vgl. oben).

Es ist anzunehmen, daß die erwähnte Verkürzung aller Vs-Vs-Intervalle im Verlauf der mit überzähligen ventrikulären Systolen einhergehenden Periodenbildung mit der Tatsache in ursächlichem Zusammenhang steht, daß sich während des Ventrikelerregungsstadiums der Ablauf der Ventrikelsystole rascher vollzieht (vgl. z. B. Fig. 24 und 30). Die Folge ist, daß auch das refraktäre Stadium kürzer ist und der Ventrikel daher auf Ursprungsreize ebenso wie auf Extrareize früher anspricht. Die Tatsache aber, daß die ventrikulären Extrasystolen bei einer ganzen Anzahl von Versuchen auf der Höhe des Ventrikelerregungsstadiums allmählich immer früher, zuletzt unmittelbar nach der Akme der vorausgehenden Systole einsetzten, erklärt sich nicht bloß aus diesem rascheren Ablauf der Ventrikelsystole, deutet vielmehr auf weitergehende Verkürzung der refraktären Phase während der Ventrikelerregung hin.

Perioden schwankender Intensität vom

Schema $\frac{V}{A} = \frac{a+2}{a}$ und $\frac{a+3}{a}$.

Während des Maximums der Ventrikelbeschleunigung treten manchmal im Verlaufe einer Periode (d. h. in dem Zwischenraum zwischen einer zu normaler Zeit, also kurz vor der entsprechenden Ventrikelsystole beginnenden Vorhofsystole bis zur nächsten Vorhofskontraktion mit normalem As-Vs-Intervall) zwei oder auch drei ventrikuläre Extrasystolen auf. Am häufigsten wurde das Verhältnis V : A = 5 : 2 und auch V : A = 3 : 1 beobachtet (Fig. 23, 24, 25).

Bei den 5 : 2-Perioden pflegt die zweite As kleiner zu sein als die erste (Fig. 23, 24). Diese zweite kleinere Vorhofsystole beginnt etwa gleichzeitig mit der dritten Ventrikelsystole der Periode oder während des Anstiegs der dritten Ventrikelsystole. Als Hauptsystolen sind hier wohl die 1. und 3. Ventrikelsystole zu betrachten. Bei

einem Versuch (173) waren die 2., 4. und 5. Ventrikelsystole, also die drei Extrasystolen, größer als die beiden Hauptsystolen. Von den As-As-Intervallen war bei den 5 : 2-Perioden das zweite öfters etwas größer als das erste (Fig. 23), seltener umgekehrt.

Bei den 3 : 1-Perioden war entweder die erste Vs, also die Hauptsystole, am größten (vgl. Fig. 25) oder die zweite Vs, also die erste Extrasystole (Fig. 24), die 3. Vs (die zweite Extrasystole) stets am kleinsten. Die beiden Extrasystolen erfolgten gewöhnlich bald nach der Akme der vorausgehenden Systole (Fig. 23, 24), seltener kurz vor beendeter Erschlaffung derselben (Fig. 25).

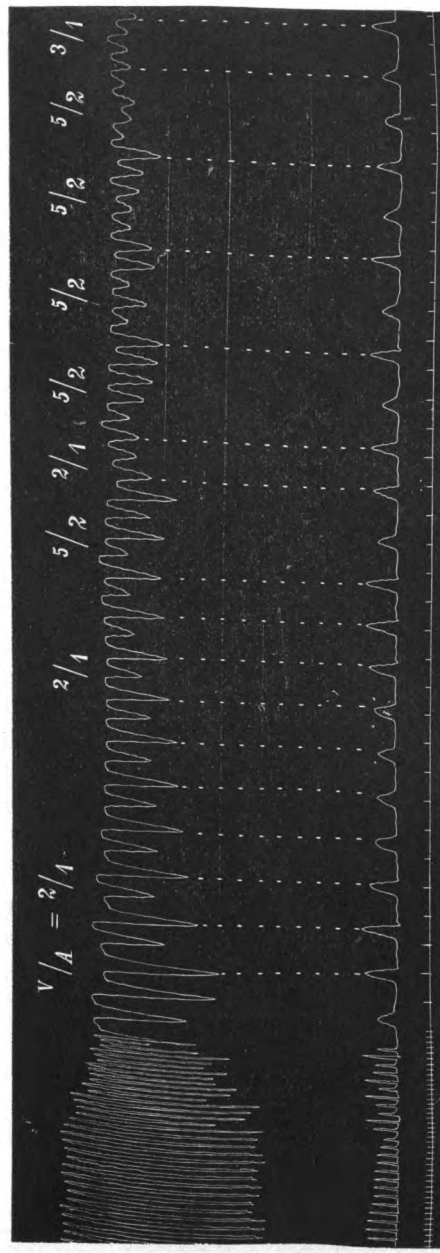


Fig. 23. Vers. 164. Aconitin 1 : 10^6. Beginn des ersten Ventrikelerregungsstadiums (bei annähernd normaler Vorhofsfrequenz) unter Perioden schwankender Intensität V : A = (a + 1) : a (8 : 7, 4 : 3, 2 : 1) bezw. V : A = (a + x) : a (5 : 3, 5 : 2, 3 : 1).

Mit dem Auftreten zweier überzähliger Extrasystolen auf eine Vorhofskontraktion, also mit dem Verhältnis V : A = 3 : 1 war der Höhepunkt der Ventrikelbeschleunigung erreicht; und auch diese 3 : 1-Perioden (oder Trigemini) traten meist vereinzelt, zwischen einer längeren Reihe von 5 : 2-Perioden (Fig. 23) oder zwischen einer größeren Anzahl von 2 : 1-Perioden (oder Bigemini) auf (Fig. 25). Zwar wurden hin und wieder auch Ventrikelkontraktionen vom Aus-

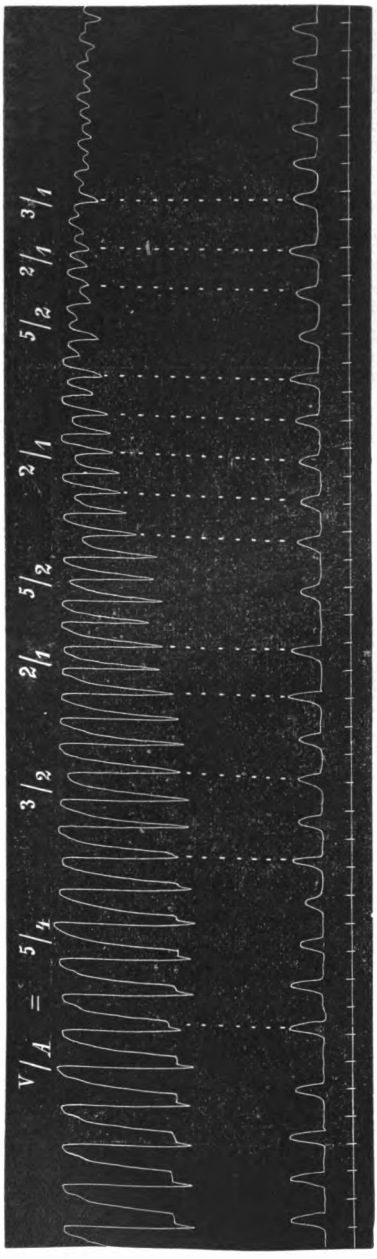


Fig. 24. Vers. 167. Aconitin 1 : 10^5. Beginn des ersten Ventrikelerregungsstadiums. Perioden schwankender Intensität V : A = (a + 1) : a (5 : 4, 3 : 2, 2 : 1) bezw. V : A = (a + x) : a (5 : 2, 3 : 1) (vgl. Fig. 18).

sehen eines Quadrigeminus beobachtet (Fig. 10); doch wurde in diesen Fällen der Vorhof nicht registriert, so daß nicht sicher steht, ob diesen vier Ventrikelkontraktionen nur eine Vorhofsystole entsprach.

Es ergibt sich aus dem Obengesagten, daß die Ventrikelbeschleunigung hauptsächlich durch das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen verursacht wird, die erst seltner, dann immer häufiger wiederkehren, bis schließlich auf eine Ventrikelsystole zwei Extrasystolen folgen; daß dabei andrerseits aber auch die Verkürzung des Kontraktionsablaufs und die damit zusammenhängende Verkürzung aller Vs-Vs-Intervalle sowie die Abkürzung des refraktären Stadiums eine Rolle spielen. Während der wachsenden Beschleunigung des Ventrikels werden also die Perioden $V : A = (a + 1) : a$ mehr oder weniger rasch, gewöhnlich aber rasch kürzer; und es stellen sich weiterhin Perioden $V : A = (a + 2) : a$ und $(a + 3) : a$ ein, vorausgesetzt, daß die Vorhofsbeschleunigung geringer ist als die des Ventrikels oder ganz ausbleibt. Umgekehrt macht sich der Rückgang der Ventrikelbeschleunigung am Ende des ersten Ventrikelerregungsstadiums, sofern der Abstieg der Frequenz nicht plötzlich erfolgt, durch Wiederverlängerung der Perioden vom Typus $V : A = (a + 1) : a$ bemerkbar.

Perioden $\frac{V}{A}=\frac{a+1}{a}$ bei erhöhter Vorhofsfrequenz.

Sekundäre stärkere Vorhofsbeschleunigung kann ebenfalls zu einer Wiederverlängerung der Perioden schwankender Intensität führen (vgl. Fig. 26). Die Differenz V—A von Ventrikel- und Vorhofsfrequenz ist, wie oben ausgeführt wurde, auf interpolierte ventrikuläre Extrasystolen zurückzuführen. In wieweit aber die Differenz zwischen der erhöhten Vorhofsfrequenz und der ursprünglichen Normalfrequenz einerseits auf Vermehrung der Ursprungsreize, andrerseits auf Extrareize zurückzuführen ist, läßt sich schwer entscheiden, da die Vorhofskurve zwar allmähliche Verkürzung aller As-As-Intervalle, aber nur selten ausgesprochen vorzeitige Systolen aufweist und somit — bei gleicher Ventrikelfrequenz — nur ausnahmsweise Extrasystolen mit Deutlichkeit erkennen läßt Manchmal deutet aber der Charakter der Ventrikelkurve während der Periode V : A = (a + 1) : a (bei Beschleunigung des Vorhofs und entsprechend höherer Frequenz des Ventrikels) darauf hin, daß abgesehen von der überzähligen ventrikulären Extrasystole noch andere Systolen sowohl des

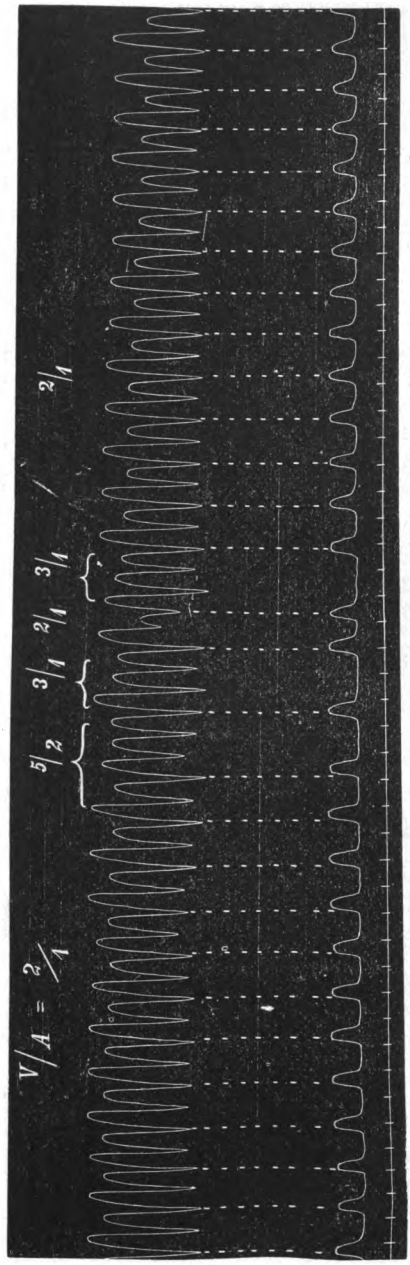


Fig. 25. Vers. 166. Aconitin 1 : 2.10^5. Perioden schwankender Intensität V : A = (a + 1) : a (V : A = 2 : 1) bezw. V : A = (a + x) : a (V : A = 5 : 2, 3 : 1.) Pseudoalternation des Ventrikels bei Doppelfrequenz des Ventrikels und einfacher Frequenz des Vorhofs.

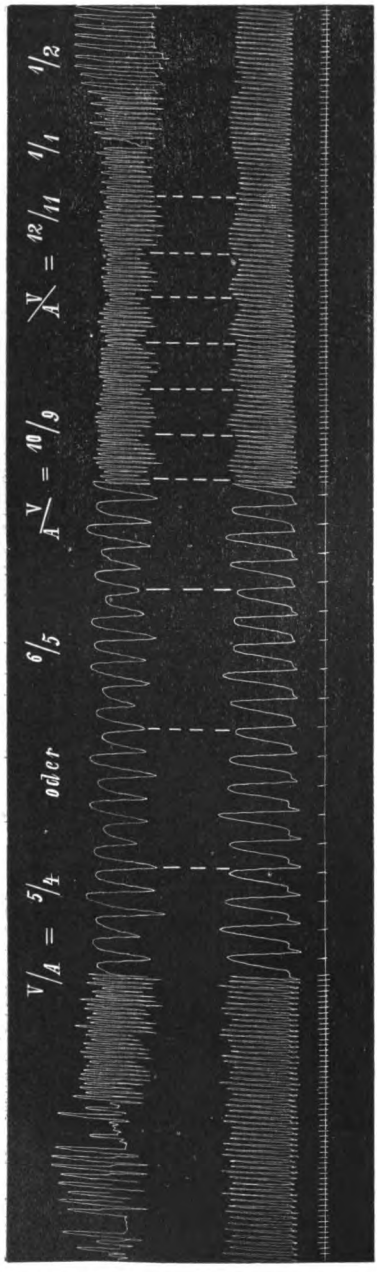


Fig. 26. Vers. 159. Aconitin 1:3.10⁵. Periodenbildung V:A = (a + 1): a gegen Ende des ersten Ventrikelerregungsstadiums (nach vorausgegangener Incoordination) bei stark erhöhter Vorhofsfrequenz (A = 10—11, normal 5—6). Allmähliches Längerwerden der Perioden infolge zunehmender Vorhofsbeschleunigung; dann gemeinsamer Doppelrhythmus unter Pseudoalternation des Ventrikels; hierauf plötzliche Halbierung der Ventrikelfrequenz (Wegfall der kleineren Extrasystolen).

Ventrikels wie des Vorhofs durch Extrareize ausgelöst werden. Beispielsweise trug während der 6 : 5-Perioden des Versuchs 159 (vgl. Fig. 26) (bei einer Frequenz V : A = 12 bis 13 : 10 bis 11, normal V : A = 5 bis 6 : 5 bis 6) jede zweite Kontraktion des reichlich im Doppelrhythmus schlagenden Ventrikels Extrasystolencharakter (ebenso später beim gemeinsamen Doppelrhythmus V : A = 11 : 11). Es ist daher wahrscheinlich, daß auch ein Teil der Vorhofsystolen als Extrasystolen anzusprechen ist.

In ähnlicher Weise zeigten bei den während des Beschleunigungsmaximums von Vers. 168 (Frequenz V : A = 12 bis 13 : 8 bis 9; normal V : A = 5 bis 6 : 5 bis 6) auftretenden 3 : 2-Perioden (vgl. Fig. 30b) die Ventrikelkontraktionen einen ausgesprochenen Trigeminustypus, während von den 2 Vorhofsystolen allemal die zweite kleiner war, sodaß die Annahme naheliegt, daß hier einer Ventrikelhauptsystole allemal 2 Extrasystolen folgen und daß auch jede zweite Vorhofsystole einem Extrareiz ihre Entstehung verdankt. Ob aber

hierbei die Extrareize vom Vorhof zum Ventrikel oder retrograd übergeleitet werden, ist sehr fraglich. Während der Perioden V : A = (a + 1) : a kommt es zu einer partiellen Kammerautomatie, indem der Ventrikel dem Vorhof periodisch vorauseilt; der Zusammenhang zwischen der Vorhofs- und der Ventrikeltätigkeit ist also gelockert, wenn auch nicht vollkommen aufgehoben, wie aus dem Umstand hervorgeht, daß in bestimmten Intervallen die Vorhofskontraktion in regelrechter Weise der Ventrikelkontraktion vorausgeht. Es besteht also eine „periodische Dissoziation" zwischen Vorhof und Ventrikel; und es ist anzunehmen, daß während derselben nicht bloß die Überleitung der Ursprungsreize, sondern auch die der Extrareize gestört ist, daß also die ventrikulären Extrasystolen unabhängig von den aurikulären erfolgen und umgekehrt.

Manchmal schließt sich an das Stadium der Periodenbildung oder der periodischen Dissoziation vollkommene „Dissoziation" [1]) des Vorhofs und Ventrikels an, wobei es zu vollständiger Ventrikelautomatie kommt. Insbesondere ist während des In-

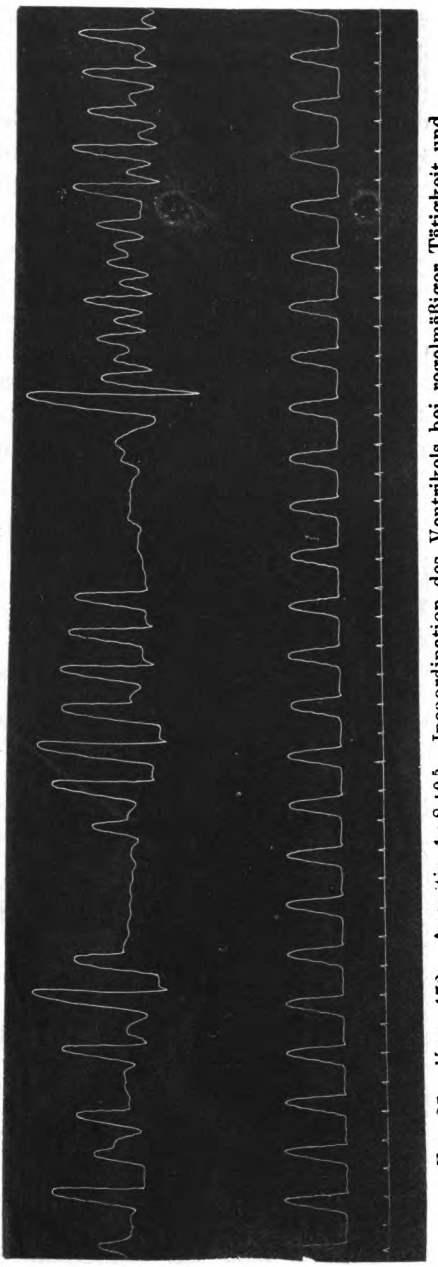


Fig. 27. Vers. 172. Aconitin 1 : 8.10^5. Incoordination des Ventrikels bei regelmäßiger Tätigkeit und normaler Frequenz des Vorhofs.

1) Vgl. H. E. Hering, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 2. S. 80 (1906).

koordinationsstadiums des Ventrikels ein Zusammenhang zwischen Ventrikel- und Vorhofstätigkeit im allgemeinen nicht mehr zu konstatieren. Während hierbei der Ventrikel ganz regellose Kontraktionen ausführt, ist die Vorhofstätigkeit meist ganz regelmäßig (vgl. Fig. 27, 26) oder wenigstens im ganzen regelmäßig, abgesehen von einzelnen größeren Intervallen. Doch wird das Inkoordinationsstadium des Ventrikels manchmal durch eine kleinere oder größere Reihe von Ventrikelkontraktionen unterbrochen, die durch ein einfaches Zahlenverhältnis von V : A zeitweise eine Abhängigkeit vom Vorhofsrhythmus noch zu erkennen geben. Fast stets aber macht sich am Ende des ersten Ventrikelerregungsstadiums, auch nach vorausgegangener Inkoordination des Ventrikels, der Einfluß des Vorhofsrhythmus wieder deutlich bemerkbar; denn der Ventrikel kehrt meist zur augenblicklichen Vorhofsfrequenz zurück, gleichviel ob dieselbe gerade normal oder annähernd normal (vgl. Fig. 7) oder mäßig erhöht ist (vgl. Fig. 8).

Beispiele:

Vers.	129.	Abstieg	des	V	zur	A-Frequenz	7—8,	normal	5—6
„	138.	„	„	„	„	„	8—9,	„	5—6
„	152.	„	„	„	„	„	8—9,	„	4—5
„	174.	„	„	„	„	„	7,	„	5—6
„	165.	„	„	„	„	„	6,	„	5
„	167.	„	„	„	„	„	8—9,	„	6—7
„	171.	„	„	„	„	„	7—8,	„	4—5.

Ist die Beschleunigung des Vorhofs am Ende des ersten Ventrikelerregungsstadiums groß, so nimmt der Ventrikel nicht selten den halben Vorhofsrhythmus an (vgl. unten S. 45). Dieser Übergang zum Vorhofs- oder halben Vorhofsrhythmus geschieht manchmal direkt aus der Inkoordination heraus.

B. Abnormitäten bei gleicher Schlagzahl des Ventrikels und des Vorhofs.

Umgekehrte Schlagfolge.

Wie bereits erwähnt wurde, werden im Verlaufe jeder Periode $V : A = (a + 1) : a$ die As-Vs-Intervalle allmählich kürzer und schließlich sogar negativ; der Ventrikel zeigt sozusagen das Bestreben dem Vorhof vorauszueilen. Die Einschiebung ventrikulärer Extrasystolen führt aber in bestimmten Intervallen immer wieder, wenn auch vorübergehend, zu normaler oder wenigstens annähernd normaler

Schlagfolge. Bei einzelnen Versuchen geht dieses während des Erregungsstadiums auftretende Bestreben des Ventrikels, an Stelle des Vorhofs die Führung zu übernehmen, noch weiter, indem bei fortgesetztem 2 : 1-Rhythmus, mit andern Worten bei längere Zeit aufeinanderfolgenden 2 : 1-Perioden das Intervall von Beginn der As bis zu Beginn der ersten Vs der Periode (oder bis zu Beginn der Hauptsystole des Ventrikels) sich allmählich verkleinert und schließlich sogar gleich Null bzw. negativ werden kann. Hier wird durch Einschiebung von zwei unmittelbar aufeinander folgenden Extrasystolen oder mit anderen Worten durch Bildung einer 5 : 2- oder auch einer 3 : 1-Periode die Rückkehr zur normalen Schlagfolge herbeigeführt (vgl. Fig. 25).

Von diesen beiden Arten der während der Ventrikelerregung, d. h. im Stadium der überzähligen ventrikulären Extrasystolen, periodisch und allmählich auftretenden umgekehrten Schlagfolge ist eine weitere Form des Typus inversus zu unterscheiden, die bei gleicher Schlagzahl des Ventrikels und Vorhofs beim Froschherz nur selten, beim Säugetierherzen nach Cushny[1]) häufiger auftritt, nämlich eine plötzliche Umkehrung der Schlagfolge, die nach einem längeren As-As-Intervall ganz unvermittelt beginnt und mehr oder weniger lange anhält.

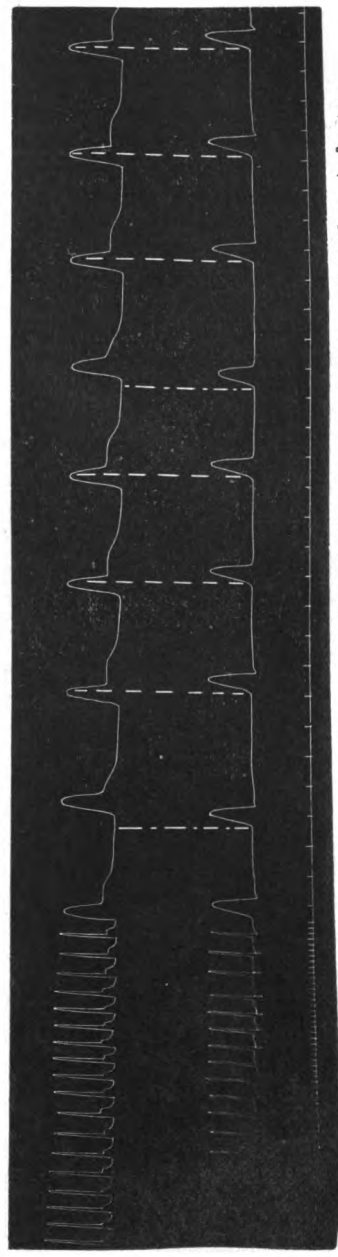


Fig. 28. Vers. 171. Aconitin 1 : 8.10^5. Beginn der Giftwirkung mit wiederholtem plötzlichen Auftreten umgekehrter Schlagfolge (nach längerem As-As-Intervall).

1) Cushny, The irregularities of the mammalian heart observed under aconitine. Reprinted from Heart, Vol. I. Nr. 1. July 1909. S. 16.

Bei Versuch 171 bildete das Auftreten dieses Typus inversus den Beginn der Giftwirkung (20 Min. nach der Giftzufuhr bei einer Konzentration 1 : 8.10^5. Erst 14 Min. später trat Beschleunigung auf). Wie aus Fig. 28 hervorgeht, war der Verlauf hier folgender. Die Ventrikelsystole hatte bisher kurz vor der Akme der entsprechenden Vorhofsystole begonnen. Es folgte nun plötzlich ein abnorm langes As-As-Intervall, hierauf mehrere normal große, dann ein abnorm kurzes As-As-Intervall, während die Vs-Vs-Intervalle normal blieben. Die Folge war, daß der Vorhof eine Zeitlang mit gleichbleibendem Vs-As-Intervall hinter dem Ventrikel nachschleppte, nach dem später folgenden abnorm kurzen As-As-Intervall seine Systole aber wieder kurz vor dem Ventrikel begann. Dieser Vorgang wiederholte sich mehrmals, wobei der Typus inversus bald kürzere, bald längere Zeit anhielt. Bei einem andern Versuch (159) wurde umgekehrte Schlagfolge erst in einem späteren Stadium, nach Ablauf der V- und A-Beschleunigung, beobachtet. Es trat hier nach mehreren abnorm langen As-As-Intervallen einige Minuten lang umgekehrte Schlagfolge auf (Fig. 29).

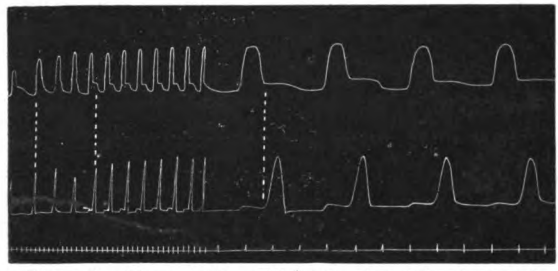


Fig. 29. Vers. 159. (Bild b.) Aconitin 1 : 3.10^5. Umgekehrte Schlagfolge nach Beendigung des 1. Ventr.- und 1. Vorhofsbeschleunigungsstadiums.

Bigeminie bei gleicher Frequenz von Ventrikel und Vorhof.

a) Ventrikelbigeminie bei gemeinsamer normaler Frequenz. Bisweilen wurde kurz vor dem Ausbruch des ersten Ventrikelerregungsstadiums kontinuierliche Bigeminie des Ventrikels ohne Erhöhung der Schlagzahl beobachtet (vgl. Fig. 30a). Der Kontraktionsablauf war hierbei noch nicht verkürzt; und es folgte auf die vorzeitig einsetzende Extrasystole eine kompensatorische Pause. Jeder zweite Ursprungsreiz fiel also noch in das refraktäre Stadium der Extrasystole.

Der Übergang dieses Prodromalstadiums in das eigentliche Ventrikelerregungsstadium, das sich von ersterem hauptsächlich durch überzählige ventrikuläre Systolen unterscheidet, war bei Vers. 168 (Fig. 30) besonders charakteristisch. Die Extrasystolen des Ventrikels setzten allmählich immer früher ein, zuletzt kurz nach der Akme der Hauptsystole (Fig. 30a); die As-As-Intervalle erfuhren zwar mit beginnender gemeinsamer Beschleunigung

des Vorhofs und Ventrikels eine allmähliche Verkürzung, waren aber nicht alternierend kleiner und größer wie die Vs-Vs-Intervalle. Wohl aber war die Intensität jeder zweiten As, die anfangs etwa gleichzeitig mit der Ventrikelextrasystole, später kurz vor derselben begann, seit dem Beginn der Ventrikelbigeminie stets erheblich kleiner als die Intensität jeder ersten As. Es liegt hier also ebenso wie bei den Perioden schwankender Intensität V : A = 3 : 2 (bei normaler Vorhofsfrequenz) ein Fall von Vorhofsalternation vor, der nicht auf Vorhofsextrasystolen zurückgeführt werden kann, aber mit der Bildung von ventrikulären Extrasystolen in ursächlichem Zusammenhang steht. Zwischen diese Ventrikelbigeminie ohne Erhöhung der Schlagzahl und der weiterhin folgenden typischen Periodenbildung V : A = (a + 1) : a schob sich eine atypische Periode V : A = 6 : 5 ein, die von drei Ventrikelbigemini mit verkürzten kompensatorischen Pausen und 5 Vorhofskontraktionen (in absteigender Treppe) gebildet wurde (vgl. Fig. 30 b).

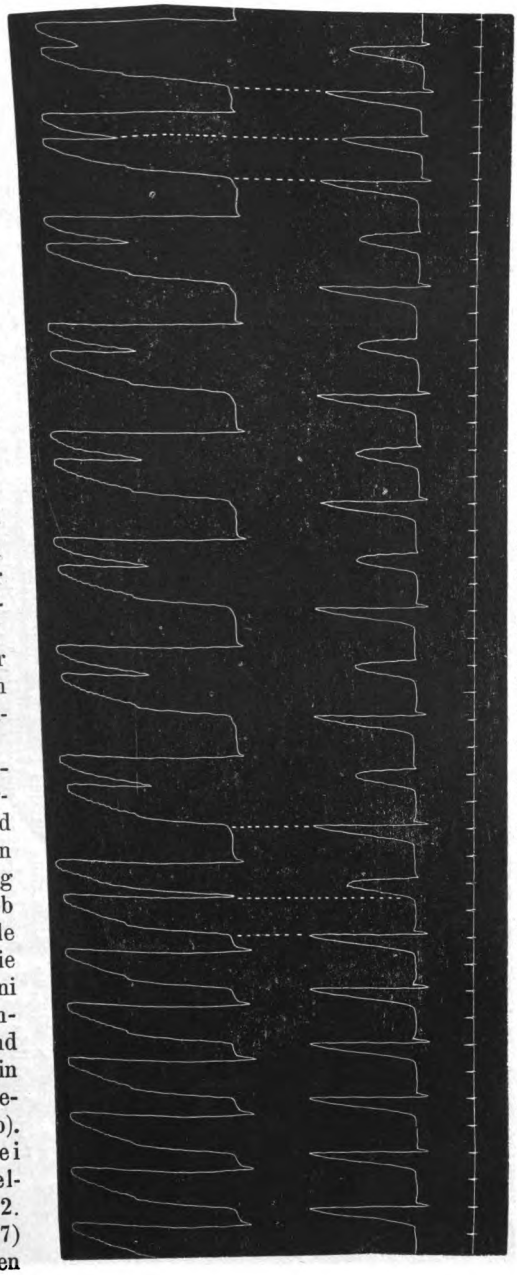


Fig. 30 a. Vers. 168. Aconitin 1:2.10^5. Kontinuierliche Ventrikelbigeminie bei normaler Frequenz von Ventrikel und Vorhof als Prodromalerscheinung des 1. Ventrikelerregungsstadiums; Alternation der Vorhofskontraktionen.

b) Bigeminie bei gemeinsamem Doppelrhythmus. V : A = 2 : 2. In einem Falle (Vers. 157) wurde beim gemeinsamen Doppelrhythmus 9 — 10 (normal 5) ausgesprochene Alternation der Kontraktionsintensität des Ventrikels beobachtet, wobei jede zweite Ventrikelsystole kleiner war. Das

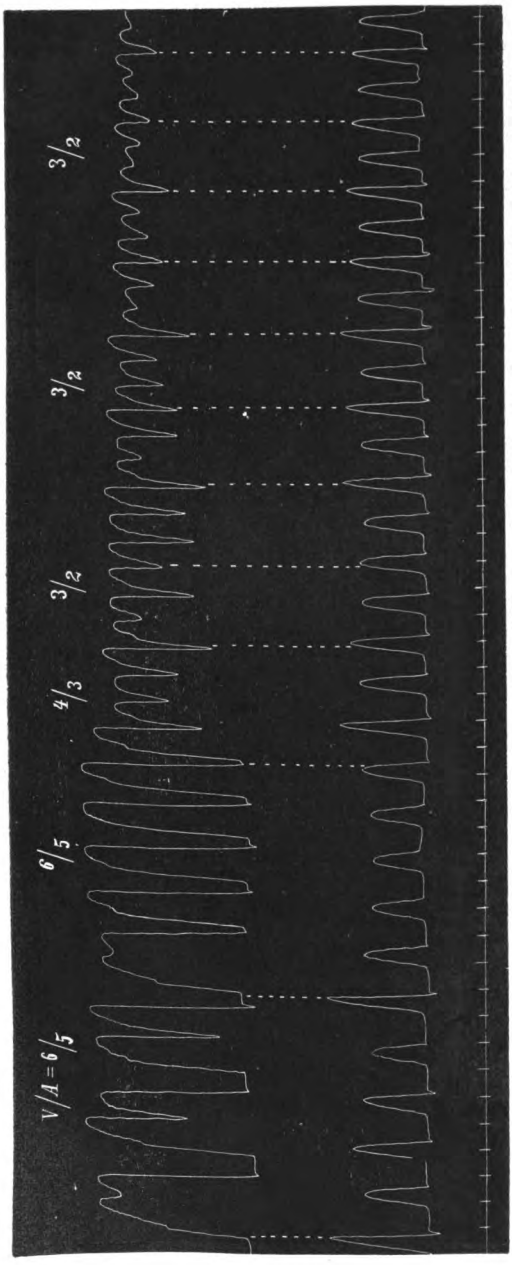


Fig. 30 b. (Forts. von a). Übergang in das erste Ventrikelerregungsstadium (anfangs atypische, später typische Periodenbildung V : A = (a + 1) : a unter rascher Ventrikel- und allmählicher Vorhofsbeschleunigung.

Intervall von Beginn dieser zweiten kleineren Systole bis zur nächsten (größeren) Systole war, wie sich bei genauen Messungen einer vergrößerten Kurve ergab, etwas, wenn auch nicht viel, kleiner als das vorausgehende Vs-Vs-Intervall. Offenbar ist hier jede zweite (kleinere) Ventrikelsystole als eine interpolierte Extrasystole mit darauf folgendem etwas verkürzten Vs-Vs-Intervall aufzufassen. In analoger Weise ist in diesem Falle auch jede zweite Systole des im Doppelrhythmus schlagenden Vorhofs als Extrasystole zu deuten, wenn auch die As-As-Intervalle nicht deutlich verschieden groß und auch die Intensität der Vorhofskontraktionen annähernd gleich waren. Es ist bemerkenswert, daß bei diesem Versuche im allgemeinen der Vorhof die Führung hatte, was sich u. a. in allmählicher Vergrößerung der As-Vs-Intervalle äußerte (vgl. u. S. 44). Während des gemeinsamen Doppelrhythmus waren die As-Vs-Intervalle abnorm groß; das Intervall von der Vorhofsextrasystole bis zur Ventrikelextrasystole etwas (nicht viel) größer als das As-Vs-Intervall der Hauptsystolen. Es handelt sich hier also um aurikuläre Extrasystolen, bei denen nach Beobachtungen von Hering und Rihl am Säuge-

tierherzen[1]) die Überleitungszeit As-Vs vergrößert zu sein pflegt. Nach der gemeinsamen Beendigung des Erregungsstadiums von Ventrikel und Vorhof wurde das während des Doppelrhythmus vergrößerte As-Vs-Intervall bei Beginn des einfachen Rhythmus wieder normal groß.

Bei einem zweiten Versuch (161), bei dem ebenfalls eine stärkere Erregung des Vorhofs als des Ventrikels vorausgegangen war (vgl. u. S. 40), holte der Ventrikel die vorher höhere Vorhofsfrequenz ein; und beide zeigten im Rhythmus 13 (vor Beginn der Periodenbildung 6) regelmäßige Intensitätsschwankungen, indem jede zweite vor vollendeter Erschlaffung der vorausgehenden Systole auftretende Ventrikelkontraktion größer war als die erste, während umgekehrt allemal die erste Vorhofsystole die zweite an Intensität etwas übertraf (vgl. Fig. 31). Nach jeder zweiten Ventrikelsystole war die Erschlaffung vollkommener, die Ventrikelkurve zeigte also zweifellos Bigeminustypus; und es ist auch jede zweite Vorhofsystole um so mehr als Extra-

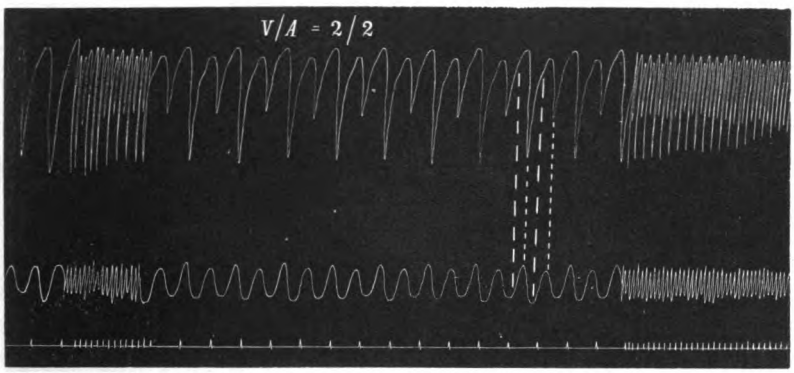


Fig. 31. Vers. 161. (Bild c.) Aconitin $1 : 3.10^5$. Kontinuierliche Bigeminie des Ventrikels und des Vorhofs bei gemeinsamer starker Beschleunigung. (Vgl. Fig. 33.)

systole aufzufassen, als bereits Extrasystolen des Vorhofs (überzählige Vorhofskontraktionen) vorausgegangen waren (vgl. u. S. 43). Übrigens spricht in diesem Falle auch das Aussehen der Vorhofskurve für Bigeminie des Vorhofs: die As-As-Intervalle differieren alternierend etwas, indem allemal das Intervall von Beginn der 1. etwas größeren As bis zum Beginn der 2. kleineren As (Extrasystole) etwas kleiner ist als das folgende; anderseits ist der Kontraktionsablauf der 2. kleineren As (Extrasystole) etwas träger. Hieraus erklärt sich, daß die nächste 1. As nicht selten bereits kurz vor vollendeter Erschlaffung der 2. As einsetzt. Die As-Vs-Intervalle zwischen den Hauptsystolen einerseits und zwischen den Extrasystolen anderseits sind aber kaum meßbar verschieden (vgl. Fig. 31), sodaß nicht klar liegt, ob hier atrioventrikuläre[2]) oder aurikuläre Extrasystolen anzunehmen sind.

1) H. E. Hering u. J. Rihl, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 2. S. 510 und 513.

2) Vgl. Hering u. Rihl, l. c. S. 512 u. 513; vgl. auch Hering, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 2. S. 526. (1906.)

C. Überwiegen der Vorhofsfrequenz.

Überwiegen der Vorhofsfrequenz kann einerseits durch Vs-Ausfall, anderseits durch überzählige Extrasystolen des Vorhofs verursacht werden, schließlich auch bei Dissoziation der Ventrikel- und Vorhofstätigkeit auftreten.

Vs-Ausfall und Perioden schwankender Intensität vom Typus $\frac{V}{A} = \frac{a-1}{a}$ bzw. $\frac{a-x}{a}$.

a) Im ersten Stadium der Giftwirkung. Während in den meisten Fällen die Giftwirkung damit begann, daß der Ventrikel die Vorhofsfrequenz überflügelte, wurde bei einzelnen Versuchen das Gegenteil beobachtet, indem hier der Vorhof die Ventrikelfrequenz übertraf, sei es, daß der Ventrikel unter die normale Frequenz herabging, sei es, daß der Vorhof rascher eine übernormale Frequenz erreichte als der Ventrikel. Vorübergehendes Zurücksinken der Ventrikelfrequenz unter die Norm wurde selten durch unregelmäßigen Vs-Ausfall kurz vor Beginn der Ventrikelbeschleunigung herbeigeführt; sonst durch regelmäßigen Vs-Ausfall in bestimmten Intervallen. So ging bei Vers. 154 und bei Vers. 161 die Ventrikelfrequenz kurz vorübergehend auf $^2/_3$, dann längere Zeit auf die Hälfte der augenblicklichen sich unterdes steigernden Vorhofsfrequenz herab, indem erst jede dritte, dann jede zweite Vs ausfiel. In beiden Fällen begann nun sekundär eine stärkere Beschleunigung des Ventrikels, sodaß der Ventrikel den Vorhof allmählich wieder einholte, wobei das Verhältnis V : A hintereinander 1 : 2, 2 : 3, 3 : 4, 4 : 5, 8 : 9, 9 : 10, schließlich 2 : 2 (vgl. Fig. 32), bzw. 1 : 2, 2 : 3, 3 : 4, 5 : 6, 2 : 2 betrug (Fig. 33 und 31). Dieser Abstieg und Wiederanstieg der Ventrikelfrequenz während der fortschreitenden Beschleunigung des Vorhofs bis zum gemeinsamen Doppelrhythmus 2 : 2 (vgl. oben S. 39) vollzog sich unter Bildung regelmäßiger Perioden schwankender Intensität vom Typus $V : A = (a-1) : a$, die in bezug auf das gesetzmäßige Auf- und Abschwanken der Kontraktionsstärke sowie auch in Hinsicht auf die periodische Veränderung der As-Vs-Intervalle den oben beschriebenen Perioden $V : A = (a + 1) : a$ analog waren. Wie dort eine allmähliche Verkürzung, trat hier im Bereiche jeder Periode eine allmähliche Verlängerung der As-Vs-Intervalle auf; und die Differenz zwischen a As-As-Intervallen und a Vs-Vs-Intervallen wurde durch eine überzählige Vorhofssystole ausgefüllt.

Die Intensitätsschwankungen während dieser Perioden waren meist bedeutend, namentlich bei den Vorhofskontraktionen (vgl. Fig. 32, 33); die letzteren bildeten entweder eine absteigende Treppe, oder es folgten einer oder mehreren intensiven Kontraktionen eine Anzahl erheblich kleinere Zusammenziehungen des Vorhofs. Stets waren die letzten

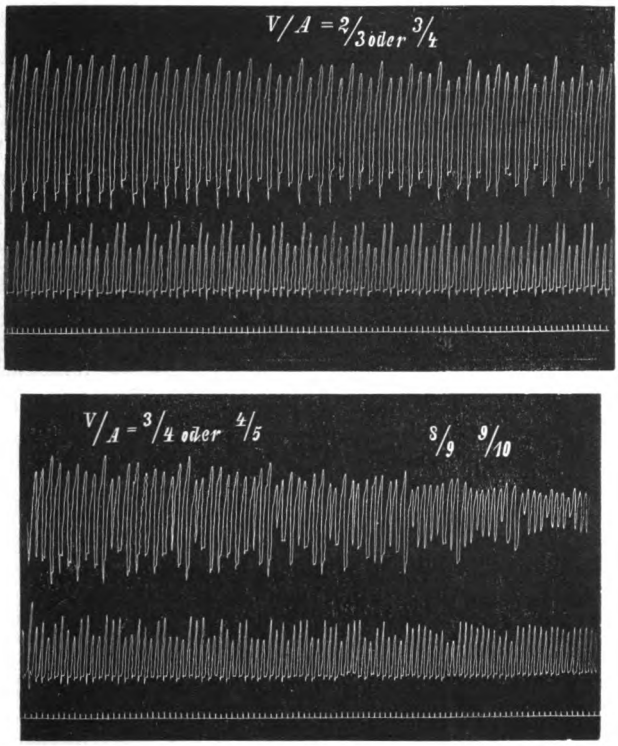


Fig. 32. Vers. 154. Aconitin 1 : 3.10^5. Perioden schwankender Intensität vom Typus V : A = (a — 1) : a bei primärer Vorhofs- und sekundärer Ventrikelbeschleunigung. Allmähliches Längerwerden der Perioden (V : A = 2 : 3, 3 : 4, 4 : 5; 8 : 9, 9 : 10) mit relativ stärker zunehmender Ventrikelbeschleunigung (bei einer Frequenz V : A = 5 bis 9 : 7 bis 10, normal V : A = 6 bis 7 : 6 bis 7).

Vorhofskontraktionen der Periode am kleinsten. Umgekehrt war bei 2 : 3-Perioden gewöhnlich die zweite Ventrikelsystole größer als die erste (Fig. 33b), auch bei längeren Perioden war der Anstieg der V-Kontraktionen meist länger, der Abstieg kürzer (Fig. 33b, 4 : 5-Periode); bisweilen auch das Vs-Minimum in der Mitte, z. B. bei

3 : 4-Perioden, wenn umgekehrt die 2. As am größten war (Fig. 32). Speziell bei den 1 : 2-Perioden war demnach jede 1. Vorhofsystole groß, jede 2. klein. Dieses Alternieren der Intensität der Vorhofskontraktionen erfolgte bei mäßig erhöhter Vorhofsfrequenz und mehr oder weniger herabgesetzter Ventrikelfrequenz. Es ist nicht sicher zu sagen, wo hier der Vs-Ausfall aufhört und die Extrasystolenbildung des Vorhofs beginnt. Im weiteren Verlauf der Beschleunigung, d. h. bei der bald folgenden übernormalen Frequenz des Ventrikels, kommt wohl mehr die Bildung aurikulärer Extrasystolen in Frage als der Vs-Ausfall. Die Tatsache, daß oft die Erschlaffung nach der letzten, manchmal auch nach der vorletzten As unvollständig ist (vgl. namentlich die 2 : 3- und 3 : 4-Perioden des Vers. 161, Fig. 33b), spricht dafür, die letzte As der Periode als überzählige interpolierte Extrasystole zu betrachten.

Auch ein Teil der Ventrikelkontraktionen während der folgenden längeren Perioden V : A = (a—1) : a ist auf Extrareize zurückzuführen. Bei den 4 : 5- und 5 : 6-Perioden des Vers. 161, Fig. 33b, (Frequenz V : A = etwa 10 : 13, vor Beginn der Periodenbildung V : A = 6 : 6) hat die 2. Vs der Periode, die bereits etwa zur Zeit der halben Erschlaffung der 1. Vs einsetzt (ebenso wie später die 2. Vs im Rhythmus V : A = 2 : 2), ausgesprochenen Extrasystolencharakter. In ähnlicher Weise traten auch bei den 8 : 9- und 9 : 10-Perioden des Vers. 154 (bei Frequenz V : A = 8 bis 9 : 9 bis 10, Fig. 32b) vorzeitige Systolen des Ventrikels auf. Bei den 2 : 3-, 3 : 4-, 4 : 5-, 5 : 6-Perioden während des Beschleunigungsanstiegs des Versuchs 161 (Fig. 33b) fehlte übrigens auch das für den Vs-Ausfall charakteristische längere Vs-Vs-Intervall am Schluß der Periode; bei Vers. 154 (Fig. 32) war letzteres nur angedeutet, indem nach der letzten Ventrikelsystole die Erschlaffung vollständig, nach den übrigen Vs der Periode mehr oder weniger unvollkommen war.

Bei einem Versuch (158) war der vorübergehende Rückgang der Ventrikelfrequenz einerseits, die Erhöhung der Vorhofsfrequenz andrerseits so bedeutend, daß sich an Perioden vom Typus V : A = (a—1) : a (und zwar an eine 5 : 6-Periode und sieben 1 : 2-Perioden) weiterhin eine Zeitlang Perioden vom allgemeinen Schema V : A = (a—x) : a anschlossen, wobei x mindestens 2 und höchstens 11 betrug. Es folgten einander zunächst bei wachsendem Rückgang der Ventrikelfrequenz sieben Perioden V : A = 1 : 3, dann eine V : A = 1 : 12; hierauf beim Beginn des Wiederanstiegs der Ventrikelfrequenz je eine V : A = 1 : 6, 1 : 5, zwei V : A = 1 : 4, drei V : A = 1 : 3 (vgl. Fig. 34). Es setzte dann eine rasche Beschleunigung des Ventrikels ein; nachdem das Verhältnis V : A vorübergehend 1 : 2 betragen hatte, holte der Ventrikel die Vorhofsfrequenz rasch ein und überholte sie sogar unter Dissoziation der Ventrikel- und Vorhofstätigkeit. Es erinnert dieser

Verlauf an die Versuchsergebnisse von Gaskell[1]), Erlanger[2]) und von Tabora[3]), die bei Quetschung der Gegend der Atrio-Ventrikularfurche das Verhältnis V : A = 1 : 2, 1 : 3 usw., weiterhin auch vollkommene Kammerautomatie beobachteten, während bei den Versuchen

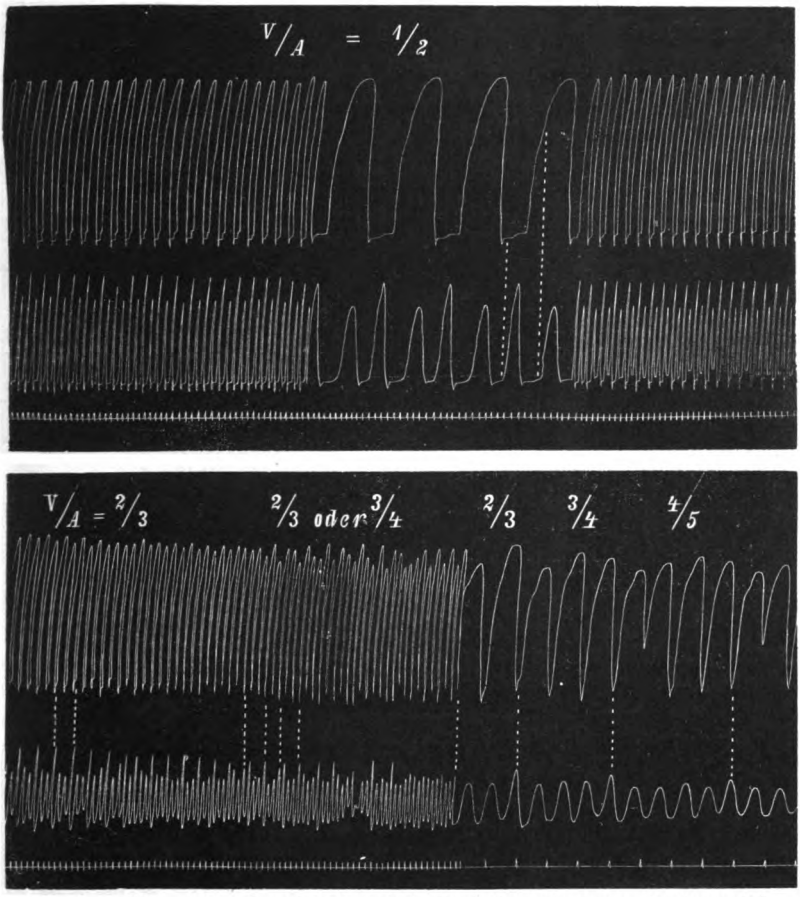


Fig. 33. Vers. 161. Aconitin 1 : 3.10⁵. Perioden schwankender Intensität vom Typus V : A = (a — 1) : a während des ersten Vorhofsbeschleunigungsstadiums bei anfangs herabgesetzter, später sich steigernder Ventrikelfrequenz. a) V : A = 1 : 2 bei einer Frequenz V : A = 3 bis 5 : 7 bis 10, normal V : A = 6 : 6; b) (Forts. von a): V : A = 2 : 3, 3 : 4; bei einer Frequenz V : A = 7 bis 10 : 10 bis 13 (vgl. Fig. 31, Forts. von Fig. 30b) (vgl. auch Fig. 19).

1) W. K. Gaskell, Philos. Transact. 1882, 173, S. 993.
2) J. Erlanger, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19, S. 9 (1905).
3) von Tabora, Z. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 3, S. 499 (1906).

von v. Kries[1]) der Quotient der beiden Frequenzen (nach Abkühlung des Ventrikels) stets nur Potenzen von zwei betrug. Daß es sich bei dem obengenannten Versuch (158, Fig. 34) nicht um unregelmäßigen Vs-Ausfall, sondern um eine periodische Beziehung zwischen dem Vorhof und dem Ventrikel handelte, geht daraus hervor, daß die Vorhofskontraktionen den Perioden entsprechend gesetzmäßige Intensitätsschwankungen zeigten, indem allemal auf die erste mit großem As-Vs-Intervall der Vs vorausgehende höchste Vorhofsystole eine absteigende Treppe kleinerer Vorhofsystolen folgte. Bei längeren Perioden (insbesondere der Periode V : A = 1 : 12) gingen mehrere As der ein-

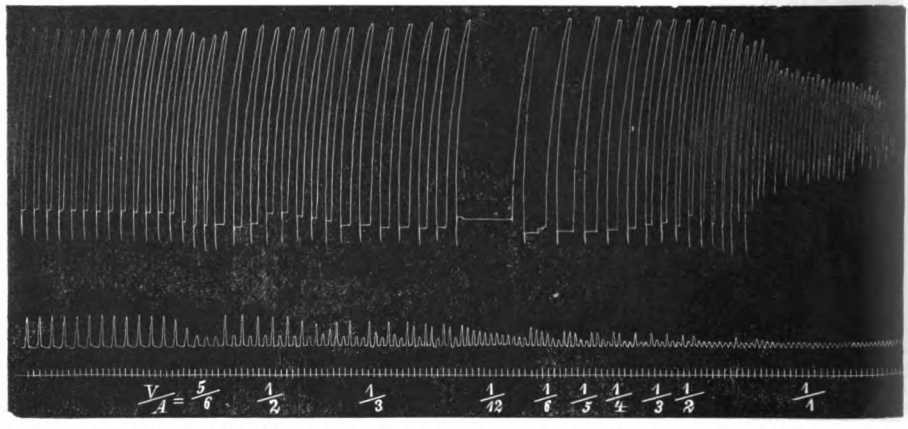


Fig. 34. Vers. 158. Aconitin 1 : 1,5.10^5. Beginn der Giftwirkung unter Bildung von Perioden V : A = (a — 1) : a bzw. (a — x) : a; anfangs bei zunehmender Vorhofs- und abnehmender Ventrikelfrequenz (V : A = 5 : 6, 1 : 2, 1 : 3, 1 : 12), dann unter relativ rascherer Zunahme der Ventrikelfrequenz (V : A = 1 : 6, 1 : 4, 1 : 3, 1 : 2); weiterhin gleichhohe Beschleunigung; hierauf Dissoziation.

zigen Vs der Periode voraus. Dies Verhalten deutet auf eine Verlängerung der Überleitung des Ursprungsreizes vom Vorhof auf den Ventrikel hin, wie sie ja auch in geringerem Maße im Bereiche jeder Periode V : A = (a—1) : a konstatiert werden konnte.

Eine allmähliche Verlängerung des As-Vs-Intervalls, also ein allmähliches stärkeres Nachschleppen des Ventrikels hinter dem Vorhof, wurde auch bei einzelnen anderen Versuchen zeitweise beobachtet. So erfolgte bei Vers. 157, bei dem anfangs die Ventrikelfrequenz unter Perioden V : A = (a + 1) : a, später aber zeitweise unter Perioden V : A = (a—1) : a die Vorhofsfrequenz höher war, die Ventrikelsystole

1) J. von Kries, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1902, S. 480 ff.

bei Beginn der Beschleunigung kurz nach der Akme der As, später nach vollendeter Erschlaffung, schließlich bei gemeinsamem Doppelrhythmus erst einige Zeit nach vollendeter Erschlaffung der As.

b) Überwiegen der Vorhofsfrequenz beim und nach dem Abstieg der Ventrikelfrequenz. Während ein Zurückbleiben des Ventrikels hinter der Vorhofsfrequenz beim Anstieg der Beschleunigung zu den Ausnahmen gehört, ist dies in den späteren Stadien der Giftwirkung keine seltene Erscheinung. Selbst wenn die Vorhofsfrequenz im weiteren Verlauf des Versuchs normal geblieben oder wieder normal geworden ist, stellt sich der Ventrikel bisweilen auf einen niedrigeren Rhythmus ein als der Vorhof, besonders auf Halbfrequenz, gelegentlich aber auch in einem andern Verhältnis, z. B. bei Vers. 173 (zeitweise V : A = 3 : 4 und zwar 4 bis 5 : 6 bis 7, normal 6 bis 7 : 6 bis 7). Es kann sich hier nur um regelmäßigen Vs-Ausfall handeln. Auch wird ab und zu nach Beendigung der Ventrikelerregung Vs-Ausfall in unregelmäßigen Intervallen beobachtet.

Häufiger findet man bei länger anhaltender oder wiederholter Vorhofsbeschleunigung gegen Ende oder nach Beendigung der Ventrikelerregung Bildung von Perioden V : A = (a—1) : a oder allgemeiner (a—x) : a. So nimmt der Ventrikel manchmal am Ende eines seiner Beschleunigungsstadien die halbe Vorhofsfrequenz an, vorausgesetzt, daß letztere noch stark erhöht ist (vgl. Fig. 26).

Beispiele:

Vers. 134. 3. V-Beschleunigung, Abstieg des V zu 4—5; A = 9—10; normal 7.

Vers. 168. 1. V-Beschleunigung, Abstieg des V zu 5—6—7; A = 11—12—13; normal 5—6.

Vers. 169. 1. V-Beschleunigung, Abstieg des V zu 6—7; A = 12; normal 3.

Vers. 159. 1. V-Beschleunigung, Abstieg des V zu 6—5; A = 11; normal 5—6.

In einem dieser Fälle (168) ging der Ventrikel direkt aus der Inkoordination heraus in den normalen Rhythmus (5—6) über, während der Vorhof unter Pseudoalternation noch im Doppelrhythmus schlug. In einem andern Fall (Vers. 159) ging eine gemeinsame kontinuierliche Bigeminie des Ventrikels und des Vorhofs im Doppelrhythmus voraus (vgl. ob. S. 37); plötzlich aber fielen die Extrasystolen des Ventrikels weg, während die Bigeminie des Vorhofs noch länger anhielt (vgl. Fig 26). In diesen Fällen beruhten also die Periodenbildung V : A = 1 : 2 und die damit verbundene, wenn auch wenig markante Alternation der Vorhofskontraktionen auf überzähligen aurikulären Extrasystolen bei normaler Frequenz des Ventrikels.

Der Ventrikel antwortete also noch regelmäßig auf Ursprungsreize, nicht mehr auf Extrareize.

In anderen Fällen paßt sich zwar der Ventrikel nach Beendigung seines Erregungsstadiums zunächst dem mäßig erhöhten Vorhofsrhythmus an, vermag aber einer weitergehenden Beschleunigung desselben nicht mehr dauernd zu folgen. Dies äußert sich einesteils in fortschreitender Verlängerung des As-Vs-Intervalls, andrerseits auch in Periodenbildung $\frac{V}{A} = \frac{a-1}{a}$.

So nahm der Ventrikel bei Versuch 165 zunächst den Vorhofsrhythmus 6 an (normal 5), folgte der allmählich sich steigernden Vorhofsfrequenz bis 7 unter Verlängerung der As-Vs-Intervalle; dann ging der Ventrikel zur halben Vorhofsfrequenz V : A = 4 : 8 über, wobei eine Anzahl

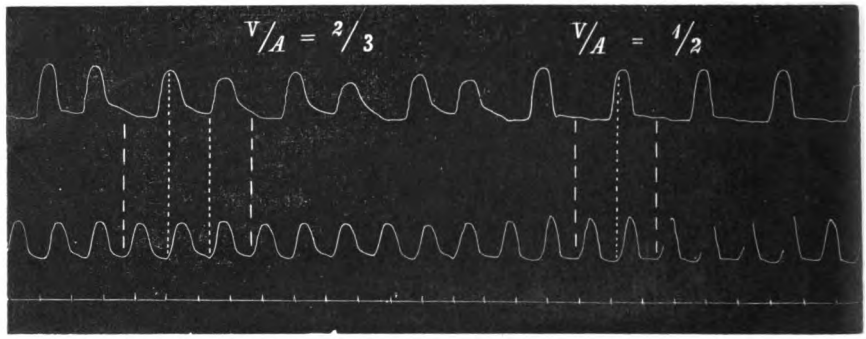


Fig. 35. Vers. 165. Aconitin 1 : 4.10^5. Periodenbildung V : A = (a — 1) : a (V : A = 2 : 3 und 1 : 2) beim Abstieg der Ventrikelfrequenz zum Halbrhythmus des Vorhofs.

2 : 3-Perioden (V : A = 5 : 7 bis 8) die Zwischenstufe zwischen der einfachen und der Halbfrequenz des Ventrikels bildeten (vgl. Fig. 35). Später nahm der Ventrikel unter plötzlicher Verdoppelung nochmals den Vorhofsrhythmus an, konnte demselben aber wiederum nur kurze Zeit folgen und fiel abermals vorübergehend in $^2/_3$, länger in $^1/_2$-Vorhofsrhythmus zurück (V : A = 4 bis 5 : 8 bis 9). Bei einem andern Versuch, bei dem ebenfalls eine allmähliche Verlängerung des As-Vs-Intervalls vorausgegangen war, (Vers. 157. vgl. ob. S. 44), ging der Abstieg des Ventrikels nur bis zu $^2/_3$ der erhöhten Vorhofsfrequenz, indem erst eine 3 : 4-Periode, dann eine größere Anzahl von 2 : 3-Perioden folgten; hierauf nahm der Ventrikel eine Zeitlang wieder den Doppelrhythmus des Vorhofs an. Derselbe Vorgang wiederholte sich noch einmal.

Diese Perioden V : A = (a—1) : a beim Abstieg der Ventrikelfrequenz ließen mehr den Vs-Ausfall erkennen als die Perioden V : A = (a—1) : a beim gemeinsamen Anstieg der Beschleunigung, indem am Ende der Periode ein längeres Intervall die Stelle des Vs-Ausfalls andeutete

Von Einfluß auf den Vs-Ausfall war hierbei offenbar die Verzögerung der Überleitung der Reize vom Vorhof zum Ventrikel, die in der (oben erwähnten) Verlängerung des As-Vs-Intervalls zum Ausdruck gelangte. Es ist anzunehmen, daß infolgedessen jeder 4. oder 3. oder 2. Reiz (oder auch übergeleitete Extrareiz) den Ventrikel gerade während des refraktären Stadiums traf und dadurch periodischer Vs-Ausfall (bzw. periodischer Wegfall von Extrasystolen) bewirkt wurde. In ähnlicher Weise beobachtete v. Kries[1]) nach Abkühlung des Ventrikels beim Übergang des Ventrikels von der einfachen zur Halbfrequenz hin und wieder periodischen Vs-Ausfall.

Bei einzelnen Versuchen ging der Rückgang der Ventrikelfrequenz im Vergleich zur Vorhofsfrequenz gegen Ende des Versuchs, d. h. kurz vor dem Ventrikelstillstand, erheblich weiter. So nahm der Ventrikel am Ende des Erregungsstadiums bei Vers. 161 vorübergehend $^2/_3$-, dann $^1/_2$-, hierauf $^1/_4$-, schließlich etwa die $^1/_8$-Frequenz des stark beschleunigten Vorhofs an (Frequenz hintereinander V : A = 15 : 15; 10 : 15; 8 : 16; 4 bis 5 : 17 bis 18; 3 bis 2 : 18 bis 19). Es fanden hier also in der von v. Kries[2]) beschriebenen Weise hintereinander geschaltete Halbierungen des Ventrikelrhythmus statt. Zeitweise trat auch bei Vers. 158 das Verhältnis V : A = 1 : 4 auf (bei der Frequenz V : A = 3 bis 4 : 14 bis 16; normal V : A = 3 bis 5 : 3—5); doch waren hier die Beziehungen zwischen V und A während der Hauptbeschleunigung des Vorhofs offenbar stark gelockert, denn es bestand wiederholt kein bestimmtes Zahlenverhältnis zwischen beiden.

Wiedervereinigung des Ventrikel- und Vorhofsrhythmus im Lähmungsstadium. Nach Beendigung sowohl der Ventrikel- wie der Vorhofserregung war die Schlagfolge des Vorhofs und des Ventrikels meist wieder identisch. Zwar nahm, wie oben erwähnt, der Ventrikel manchmal kurz vor seinem Stillstand einen niedrigeren Rhythmus an als der Vorhof; in der Regel aber war gegen Ende des Versuchs bzw. kurz vor Eintritt der vollkommenen Ventrikellähmung die Frequenz des Vorhofs und des Ventrikels dieselbe und zwar nicht selten annähernd normal, gewöhnlich aber etwas unternormal.

Aconitinwirkung bei herabgesetzter oder vollkommen fehlender Herzautomatie.

a) bei Präparaten nach Straub. Bei zwei nach der Straubschen Methode präparierten Herzen, die nur vorübergehend automatisch

1) l. c. S. 488.
2) l. c. S. 484.

arbeiteten, wurde bei rhythmischer elektrischer Reizung nach der Aconitinzufuhr eine charakteristische Giftwirkung beobachtet, die sich in Extrasystolenbildung, ferner in Anreizung des Ventrikels zu einem beschleunigten Spontanrhythmus, weiterhin in rascher Abnahme der Kontraktionsintensität und Lähmung äußerte.

Wie aus Fig. 36 hervorgeht, traten bei Versuch 100 (Giftkonzentration $1 : 4.10^5$) nach 9 Minuten zunächst auf einen elektrischen Reiz wiederholt 2 Kontraktionen auf, eine Hauptsystole und eine Extrasystole, die sich manchmal unmittelbar nach der Akme der Hauptsystole einstellten. Es schloß sich daran ein Spontanrhythmus des Ventrikels mit einer fortschreitenden Beschleunigung von 7 bis 13 (pro 10 Sek.), während ursprünglich 3—4 elektrische Reize (pro 10 Sek.) eingewirkt hatten. (Ursprünglicher Spontanrhythmus ebenfalls 3—4.) Mit wachsender Beschleunigung wurden die Kontraktionen immer

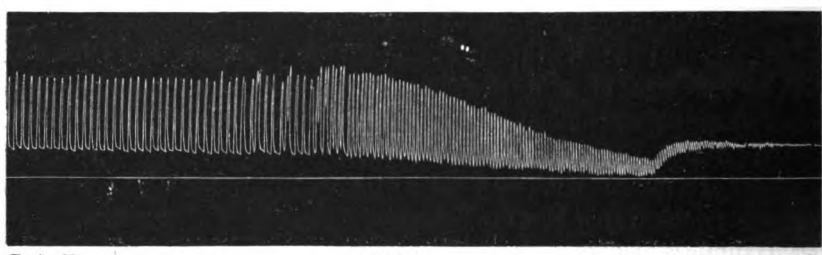


Fig. 36. Vers. 100. Aconitin $1 : 4.10^5$. Extrasystolenbildung und folgender beschleunigter Spontanrhythmus nach vorhergehendem längeren völligen Versagen der Herzautomatie (bei einem Präparat nach Straub).

kleiner. 13 Minuten nach der Giftzufuhr erfolgte Ventrikelstillstand, verbunden mit vollkommenem Erlöschen der elektrischen Erregbarkeit.

b) bei Abbindung der Vorhöfe und des obern Drittels vom Ventrikel (Herzspitzenversuche). In einer weiteren Reihe von Versuchen wurde die Herzautomatie absichtlich ausgeschlossen, indem nach Entfernung der Vorhöfe und des obern Drittels vom Ventrikel nur die Herzspitze zur Untersuchung herangezogen wurde. Es wurden alternierend 1—2 Minuten lang rhythmische elektrische Reize angewandt (und zwar 2—4 pro 10 Sek.) und die folgenden 1—2 Minuten pausiert. Bei diesen Herzspitzenversuchen blieben die Erregungserscheinungen vollkommen aus, auch bei stärkeren Giftkonzentrationen ($1 : 10^5$); es traten also weder Extrasystolen noch Inkoordination auf; wohl aber machte sich die lähmende Wirkung des

Aconitin durch anfangs allmähliche, später raschere Abnahme der Kontraktionsintensität und folgenden Ventrikelstillstand bemerkbar.

Bemerkenswert ist, daß bei diesen Herzspitzenversuchen nach Zufuhr von Ringerscher Lösung stets eine mehr oder weniger weitgehende Erholung erzielt wurde, selbst bei der Vergiftung mit der relativ starken Konzentration $1 : 10^5$.

Die Beobachtung Langendorffs[1]), daß bei Abklemmung der Herzspitze nach Aconitininjektionen bei curarisierten Fröschen selbständige Spitzenzusammenziehungen auftreten, konnte also bei der obenerwähnten Versuchsanordnung an der isolierten Herzspitze nicht bestätigt werden.

c) bei Abbindung der Vorhöfe. Bei Versuch 142, bei dem die Ligatur dicht unterhalb der Atrioventrikularfurche angelegt wurde, trat die typische Aconitinwirkung auf. Der Ventrikel schlug hier

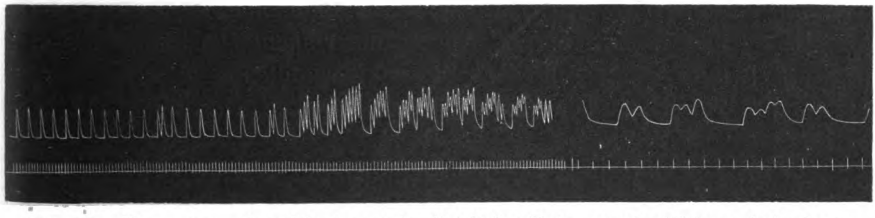


Fig. 37. Vers. 144. Aconitin $1 : 4.10^5$. Gehäufte Extrasystolenbildung bei einem Präparat mit stark herabgesetzter Herzautomatie (nach Abbindung der Vorhöfe und des obersten Teils des Ventrikel).

in einem sehr langsamen Rhythmus (1—2 pro 10 Sek.). 16—19 Minuten nach der Giftzufuhr (Konz. $1 : 4.10^5$) begann allmähliche Beschleunigung von 2 bis 4, nach 20 Minuten progressive Steigerung der Frequenz von 4 bis 15 (mit typischer Extrasystolenbildung und folgender ausgeprägter Inkoordination). Nach dem plötzlichen Wiederabstieg auf 2—3 folgte noch ein zweites Beschleunigungsstadium (mit dem Maximum 21), dann abermals ein rascher Abstieg auf 2. Stillstand trat 38 Minuten nach der Giftzufuhr ein.

Bei einem weiteren Versuch (144) (vgl. Fig. 37) wurde die Ligatur etwas tiefer angelegt, sodaß etwas mehr als $^2/_3$ der Kammer der Giftlösung (Ac. $1 : 4.10^5$) ausgesetzt wurden. Ein Rest von Kammerautomatie äußerte sich hier in einzelnen Gruppen von spontanen

1) O. Langendorff, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. Suppl. Bd. 1884. S. 27.

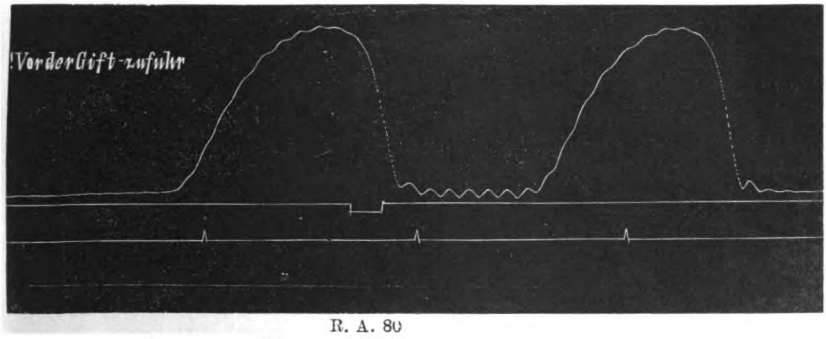
Ventrikelkontraktionen, die etwa nach 15 bis 20 Min. aufhörten. Es wurden dann periodisch rhythmische elektrische Reize (Öffnungsschlag R. A. 90) angewandt. Die Aconitinwirkung trat bei diesem Versuch, bei dem also nur noch geringe Reste der automatischen Apparate des Herzens vorhanden waren, verspätet und rudimentär auf, indem sich 37 Min. nach der Giftzufuhr (unter vorübergehender Tonusvermehrung) Extrasystolen einstellten, wobei im Maximum auf 2—3 elektrische Reize (pro 10 Sek.) 8—10, also etwa viermal soviel Kontraktionen erfolgten. Die meisten derselben begannen vor vollendeter Erschlaffung der vorhergehenden Systole: 2 bis 8 Kontraktionen vereinigten sich zu Gruppen, deren letztes Glied allemal durch eine vollkommene Erschlaffung und ein darauf folgendes mehr oder weniger langes Intervall gekennzeichnet war, während die Erschlaffung nach allen übrigen Systolen der Gruppe unvollkommen war. Weiterhin folgten — nach Weglassung der elektrischen Reize — eine Zeitlang schwache spontane Kontraktionen, meist vom Charakter eines Bigeminus, bisweilen auch eines Trigeminus. Die Gesamtfrequenz dieser spontanen Kontraktionen betrug etwa so viel wie die der vorher angewandten elektrischen Reize (2—3 pro 10 Sek.). Die elektrische Erregbarkeit war nach 60 Min. erloschen.

Diese Untersuchungsresultate stimmen mit den Ergebnissen der Perfusionsexperimente von Cash und Dunstan (l c. S. 280) im wesentlichen überein. Letztere beobachteten Inkoordinationserscheinungen, wenn die Ligatur an der Auriculo-Ventricular-Furche gelegt war; dagegen keine Inkoordination, wenn die obere Hälfte des Ventrikels abgeschnürt war.

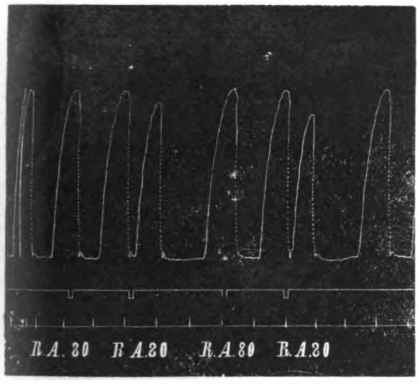
Prüfung der elektrischen Erregbarkeit während des Kontraktionsablaufs.

Bei einer Anzahl von Versuchen wurde bei Applikation von elektrischen Reizen (Öffnungsinduktionsschlägen), während des Ablaufs der Ventrikelkontraktionen eine unter dem Einfluß von Aconitin stattfindende Verkürzung der refraktären Phase festgestellt.

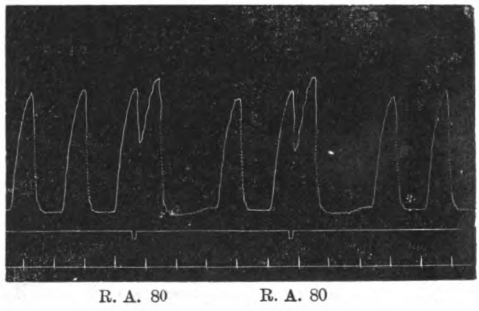
Während vor der Aconitinzufuhr die angewendeten elektrischen Reize nur unmittelbar vor oder erst nach vollendeter Erschlaffung der spontanen Systole eine (meist kleinere, seltner mit der spontanen Systole etwa gleichhohe) Extrasystole auszulösen imstande waren, (vgl. Fig. 38, a u. b), traten schon wenige Minuten nach der Giftzufuhr (Konz. $1 : 4.10^5$) trotz Beibehaltung derselben Reizgröße zunächst höhere Extrasystolen gegen Ende oder in der ganzen zweiten Hälfte



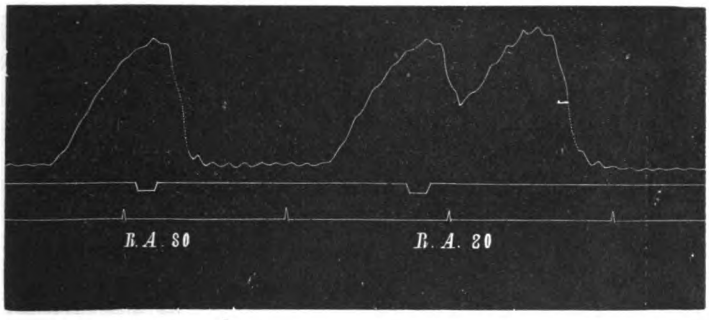
a.



b.

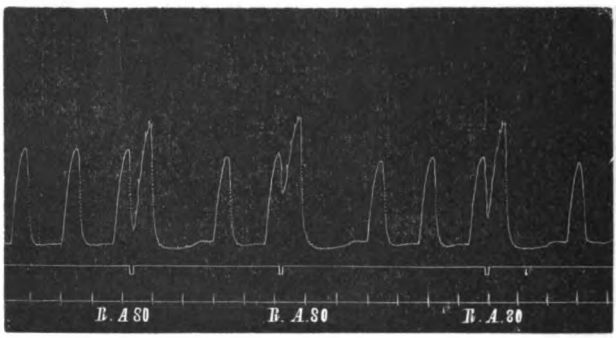


c.



d.

Fig. 38. Vers. 107. Aconitin $1 : 4.10^5$. Bild a und b: vor Giftzufuhr (kleinere Extrasystole erst unmittelbar nach vollendeter Erschlaffung); c, d, e: 4 bez. 6 bez. 8 Min. nach Giftzufuhr. (Größere bez. bedeutend größere Extrasystole in der ersten Hälfte der Erschlaffung). Reizgröße: Öffnungsschlag R. A. 80.



e.

der Erschlaffung, bald darauf auch in der ersten Hälfte der Erschlaffung (vgl. Fig. 38 c und e) auf, frühestens bei Applikation eines elektrischen Reizes unmittelbar nach der Akme der spontanen Systole. (Vgl. Fig. 38 d.) Zwischen dem Reiz und dem Beginn der Extrasystole lag eine gewisse Latenzzeit. (Fig. 38 d.) Die Tatsache, daß diese Extrasystolen oft beträchtlich höher waren als die spontanen Systolen, läßt zugleich auf Erhöhung der Erregbarkeit schließen. Beide Erscheinungen

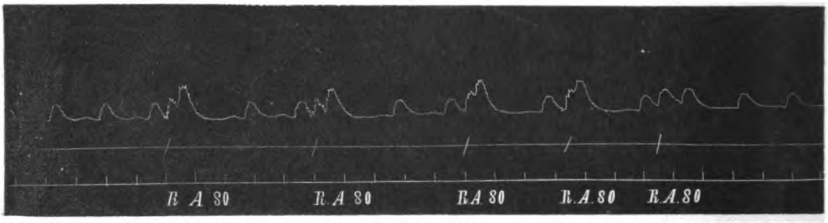


Fig. 39. Vers. 107. Aconitin 1:4.10^5. (Forts, zu Fig. 38). 11 Min. nach Giftzufuhr: 2 Extrasystolen auf einen elektr. Reiz (Öffnungsschlag R. A. 80).

(Abkürzung der refraktären Phase und Erhöhung der Erregbarkeit) wurden bereits vor Beginn des ersten Ventrikelbeschleunigungsstadiums beobachtet. Während des letzteren wurden bei Vers. 107 nach elektrischer Reizung (R. A. 80) ebenfalls größere Extrasystolen in der ersten Hälfte der Erschlaffung konstatiert (in ähnlicher Weise bei Vers. 110 während des 2. Beschleunigungsstadiums gleichgroße Extrasystolen etwa bei halber Erschlaffung). Auch nach Ablauf des ersten Ventrikelbeschleunigungsstadiums zeigte sich bei Vers. 107, obwohl die Kontraktionsintensität bereits bedeutend abgenommen hatte, die elektrische Er-

regbarkeit zunächst noch stark erhöht, indem auf einen während der Erschlaffung applizierten elektrischen Reiz 2 Extrasystolen unmittelbar nacheinander auftraten, sodaß das Bild eines Trigeminus resultierte. (Vgl. Fig. 39.)

Es folgte hier auf die 2. Extrasystole eine kompensatorische Pause (ebenso wie nach jeder Extrasystole der durch elektrische Reizung erzeugten Bigemini). Auch bei Vers. 103 traten 11 bis 12 Minuten nach der Giftzufuhr infolge eines elektrischen Reizes 2 Extrasystolen hintereinander auf (und zwar sehr bald nach der Akme der vorausgehenden Systole). Im weiteren Verlaufe der genannten Versuche ließ dann die elektrische Erregbarkeit wieder nach und erlosch etwa gleichzeitig mit dem Aufhören der spontanen Ventrikelkontraktionen. Nach Zufuhr von Ringerscher Lösung wurde dann im Laufe einiger Stunden partielle oder auch annähernd vollkommene Erholung erzielt. Beispielsweise waren bei Vers. 105 etwa 15—16 Stunden nach der Giftzufuhr die spontanen Kontraktionen wieder ebenso ausgiebig wie zu Beginn der Giftwirkung; und auf elektrische Reizung erfolgte gegen Ende der Erschlaffung der spontanen Kontraktion eine kleinere Extrasystole (in derselben Weise wie vor der Giftzufuhr).

Zusammenfassung.

Die Wirkung des Aconitin auf das Froschherz besteht demnach in einer Steigerung der Erregbarkeit namentlich des Ventrikels, weniger des Vorhofs, ferner in Überleitungsstörungen sowie in Herabsetzung der Kontraktionsintensität und folgender Lähmung.

1. Erregende Wirkungen.

a) auf den Ventrikel. Die Ventrikelerregung tritt nach einer Latenzzeit attackenweise auf, häufig unter rapidem Verlauf der Erscheinungen. Sie äußert sich in Beschleunigung unter Verkürzung des Kontraktionsablaufs, Verkleinerung der Vs-Vs-Intervalle, Abkürzung der refraktären Phase; Bildung von ventrikulären Extrasystolen. Auch bei stark herabgesetzter Herzautomatie stellen sich unter dem Einfluß von Aconitin ventrikuläre Extrasystolen und selbst nach vorhergehendem längeren vollkommenen Versagen der automatischen Herztätigkeit ein Wiederauftreten der Herzautomatie ein, und zwar in stark beschleunigter Schlagfolge. Diese Wirkungen treten auch nach

vollkommener Entfernung der Vorhöfe und der obersten Teile des Ventrikels auf, sofern noch Reste der automatischen Apparate des Ventrikels vorhanden sind. Die Extrasystolen bleiben aber aus, wenn nur die unteren zwei Drittel des Ventrikels der Giftwirkung ausgesetzt werden. Die ventrikulären Extrasystolen entstehen also im oberen Drittel des Ventrikels.

Gleichzeitig mit der Bildung ventrikulärer Extrasystolen tritt in der Regel periodische Kammerautomatie auf. Diese periodische Kammerautomatie oder „periodische Dissoziation" von Ventrikel und Vorhof vollzieht sich unter Bildung von gesetzmäßig verlaufenden Perioden schwankender Intensität vom Typus $V : A = (a + 1) : a$ oder allgemeiner $V : A = (a + x) : a$. Während einer solchen Periode eilt der Ventrikel allemal dem Vorhof voraus, indem das erste As-Vs-Intervall normal groß, die folgenden kleiner, in der Mitte der Periode gleich Null, am Ende der Periode negativ sind, während das erste As-Vs-Intervall der folgenden Periode wieder normal ist. Die Differenz von a As-As-Intervallen und a Vs-Vs-Intervallen wird durch interpolierte ventrikuläre Extrasystolen ausgefüllt. An die periodische Dissoziation schließt sich oft während der maximalen Erregung des Ventrikels vollkommene Kammerautomatie oder mit andern Worten vollständige Dissoziation der Ventrikel- und Vorhofstätigkeit an. Die Bewegungsimpulse — insbesondere die Extrareize — treffen in diesem Stadium den Ventrikel so rasch hintereinander, daß er meist nicht mehr imstande ist, eine regelmäßige Schlagfolge innezuhalten: es treten inkoordinierte Zusammenziehungen auf, bald partielle, auf einzelne Bezirke des Ventrikels beschränkte, bald totale Kontraktionen der ganzen Kammer, und zwar in vollkommen regelloser Aufeinanderfolge.

Die stärkere Erregung des Ventrikels äußert sich auch manchmal in einer während des Ventrikelerregungsstadiums auftretenden allmählichen Verkürzung des As-Vs-Intervalls, bisweilen auch in dem plötzlichen Auftreten der umgekehrten Schlagfolge nach einem abnorm langen As-As-Intervall. Es ist hier (wie auch Cushny meint) ein retrograder Verlauf des Bewegungimpulses vom stärker erregten Ventrikel zum schwächer erregten Vorhof anzunehmen. Doch ist das Auftreten des Typus inversus beim Froschherzen verhältnismäßig selten.

b) auf den Vorhof. Die erregende Wirkung auf den Vorhof tritt nicht so konstant, häufig auch später auf als die Ventrikelerregung. Immerhin werden namentlich bei Einwirkung von stärkeren Giftkonzentrationen bisweilen starke und anhaltende Erregungsstadien beobachtet, wobei alle As-As-Intervalle kürzer werden, während eine

ausgesprochene Extrasystolenbildung des Vorhofs seltner sicher festzustellen ist. In einzelnen Fällen treten aber unter Intensitätsschwankungen der V- und A-Kontraktionen Perioden vom Typus $V:A = (a-1):a$ bzw. $V:A = (a-x):a$ auf, verbunden mit Bildung überzähliger aurikulärer Extrasystolen. Im Bereiche einer solchen Periode tritt eine Verlängerung des As-Vs-Intervalls ein. Jede erste As einer Periode hat aber wieder ein normales As-Vs-Intervall, da die Differenz zwischen a Vs-Vs-Intervallen und a As-As-Intervallen durch eine (bzw. mehrere) überschüssige Vorhofsystolen ausgeglichen wird.

Inwieweit es sich bei diesen Perioden um Bildung aurikulärer Extrasystolen oder aber um Vs-Ausfall infolge der Verlängerung des As-Vs-Intervalls, also um Überleitungsstörungen oder endlich um Ermüdungserscheinungen des Ventrikels (Verzögerung der Erschlaffung, verbunden mit Verlängerung der refraktären Phase) handelt, ist nicht immer leicht zu entscheiden. Beim gemeinsamen Anstieg der Beschleunigung, also während der gemeinsamen Erregung von V und A, kommt jedenfalls die Bildung aurikulärer Extrasystolen mehr in Frage. Es erscheinen dann die Perioden $V:A = (a-x):a$ als Analogon zu den Perioden $V:A = (a+x):a$, nur daß bei ersteren der Vorhof, bei letzteren der Ventrikel seinem Partner vorauszueilen bestrebt ist und bei den letztgenannten Perioden der Ventrikel, bei den erstgenannten der Vorhof den Beschleunigungsvorsprung durch überzählige Extrasystolen ausfüllt.

2. Überleitungsstörungen und Herabsetzung der Kontraktionsfähigkeit.

Die Perioden $V:A = (a-x):a$, die erst beim Abklingen oder nach Beendigung der Ventrikelerregung zur Beobachtung gelangen, beruhen nicht selten lediglich darauf, daß der Ventrikel, dessen Erregungsstadium zwar heftiger, aber kürzer ist, plötzlich nicht mehr oder in geringerem Maße auf Extrareize anspricht, während der Vorhof, dessen Erregung länger anhält, noch auf Extrareize reagiert. Doch kann auch echter Vs-Ausfall, also periodisches Versagen der Ventrikelmuskulatur auf Ursprungsreize, Periodenbildung $V:A = (a-x):a$ hervorrufen. Dieser in bestimmten Intervallen wiederkehrende Vs-Ausfall kann entweder auf Störungen der Überleitung vom Vorhof zum Ventrikel (also auf einer Störung der Funktion des Hisschen Übergangsbündels) oder aber auf einem zeitweiligen Versagen der Ventrikelfasern infolge der Abnahme der Reaktionsfähigkeit der

Ventrikelmuskulatur beruhen [1]). Die erstere Ursache für den Vs-Ausfall kommt namentlich beim ersten Abstieg der Ventrikelfrequenz in Betracht, d. h. solange die Kontraktionsfähigkeit des Ventrikels noch nicht stärker herabgesetzt ist. In der Tat wurde in solchen Fällen vor dem Eintritt der Perioden $V : A = (a - x) : a$ eine allmähliche Verlängerung der As-Vs-Intervalle, also eine Verlängerung der Überleitungszeit festgestellt. In den späteren Stadien der Giftwirkung dagegen tritt eine starke Herabminderung der Kontraktionsfähigkeit und eine Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit auf. Die Kontraktionen werden kleiner und der Kontraktionsverlauf bisweilen träger. Die refraktäre Phase, in den ersten Stadien der Giftwirkung abgekürzt, ist jetzt verlängert; und dies gibt Anlaß zu periodischem Vs-Ausfall. Auch die Kontraktionsfähigkeit des Vorhofs wird durch Aconitin beeinträchtigt, aber nicht so stark wie die des Ventrikels. Schließlich kommt es zu vollkommener Lähmung, zunächst des Ventrikels, später des Vorhofs.

Der Übergang von höheren zu niedrigeren Rhythmen vollzieht sich während der Aconitinvergiftung meist plötzlich, sprungweise, oft im Verhältnis der Potenzen von 2, manchmal aber auch in einem andern Zahlenverhältnis, z. B. wie 3 : 2 oder 4 : 3, nicht selten in mehreren Etappen, z. B. in der Stufenfolge 3 : 2 : 1 oder 4 : 3 : 2.

Alternieren der Kontraktionshöhe wird als Spezialfall periodischer Intensitätsschwankungen vielfach beobachtet, entweder Alternation der Ventrikelkontraktionen bei Doppelfrequenz des Ventrikels und einfacher Frequenz des Vorhofs oder anderseits Alternation des Vorhofs bei Doppelfrequenz des Vorhofs und einfacher Frequenz des Ventrikels bzw. bei einem einfachen Rhythmus des Vorhofs und Halbrhythmus des Ventrikels, schließlich auch Alternation sowohl des Ventrikels wie des Vorhofs bei gemeinsamem Doppelrhythmus. Die Alternation beruht aber fast immer auf kontinuierlicher Bigeminie, ist also keine echte Alternation im Sinne E. H. Herings. Nur in einzelnen Fällen von Alternation des Vorhofs (bei einfachem oder wenig erhöhtem Rhythmus des Vorhofs und herabgesetzter Ventrikelfrequenz, also bei Vs-Ausfall) war eine Bigeminie ausgeschlossen. Offenbar stand hier der periodische Vs-Ausfall mit dem periodischen Auf- und Abschwanken der Kontraktionsintensität des Vorhofs in ursächlichem Zusammenhang. Auf die auch bei längeren Perioden $V : A = (a - x) : a$, sowie bei den Perioden $V : A = (a + x) : a$ konstant mehr oder weniger auf-

1) Vgl. E. H. Hering, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. II. S. 75 (1906); vgl. auch W. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45. S. 362 ff. (1901).

fällig auftretenden Intensitätsschwankungen ist in erster Linie die Extrasystolenbildung von Einfluß, außerdem aber auch die periodische Dissoziation von Ventrikel und Vorhof, seltner ein periodischer Vs-Ausfall.

Allgemein kann gesagt werden, daß durch Aconitin die Stätten der Ursprungsreize, in erster Linie der ventrikulären, weiterhin auch die der atrioventrikulären und aurikulären Ursprungsreize, zunächst erregt und später gelähmt werden. Auf den Herzmuskel wirkt Aconitin lähmend.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Die Wirkung des kristallisierten Aconitin auf den motorischen Nerv und auf den Skelettmuskel des Kaltblüters.

Von

Dr. med. et phil. **Curt Hartung.**

(Mit 2 Kurven).

Die Angaben über die Wirkung des Aconitin auf den motorischen Nerv und den Muskel des Frosches lauten sehr verschieden. Achscharumow[1]), Weyland[2]) und Plugge[3]) fanden, daß die Erregbarkeit des motorischen Nerven durch Aconitin herabgesetzt oder ganz aufgehoben werde; Boehm und Wartmann[4]) konnten bei ihren Versuchen mit deutschem Aconitin bei Eskulenten diese lähmende Wirkung nicht bestätigen. Doch beobachteten Boehm und Ewers[5]) bei Temporarien nach Anwendung desselben Aconitinpräparates und ebenso bei Benutzung des 17mal stärker wirkenden Pseudoaconitins (Alkaloids von Aconitum ferox) eine Herabsetzung bzw. Aufhebung der Nervenirritabilität, die Boehm auf eine Lähmung der intramuskulären Nervenendapparate zurückführt, eine Auffassung, die auch von Gréhant und Duquesnel[6]) vertreten wurde. Weyland[1]) beschrieb ferner eine nach Aconitinvergiftung auftretende Verlängerung der Muskelkurve und auch Buchheim und Eisenmenger[7]) beobachteten eine Abweichung vom normalen Verlauf der Muskelzuckung. Nach Murray[8]), ebenso nach Boehm und Wartmann[4]) sowie

1) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1866. S. 255.

2) Diss. Gießen 1869 und Eckhards Beiträge Bd. V. S. 29ff.

3) Virchows Arch. 87.

4) Verhandl. der Würzburger phys. med. Ges. N. F. Bd. III. 1872. Sep.-Ab. S. 8ff.

5) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. I. S. 387 bis 389 (1873).

6) Compt. rend. 1873. S. 209.

7) Eckhards Beiträge 1870.

8) Philad. Med. Times 1878.

Boehm und Ewers[1]) sind dagegen die von Aconitinmuskeln gewonnenen Kurven in nichts von normalen verschieden. Diese Widersprüche sind einesteils auf die verschiedene Toxizität, d. h. den verschiedenen Gehalt der angewandten Präparate an unzersetztem Aconitin, ferner auf die verschiedene Empfindlichkeit der Eskulenten und Temporarien, sodann auch auf den Umstand zurückzuführen, daß die Prüfung der Nervenerregbarkeit sowie die Aufnahme der Muskelkurven nach vorausgegangener Allgemeinvergiftung zu abweichenden Resultaten führen kann, einesteils weil die auf den Nerven einwirkende Giftmenge und Giftkonzentration nicht sicher abzumessen sind sowie unter Umständen die zur Auslösung deutlicher Erscheinungen nötige Giftspeicherung vor dem Tode überhaupt nicht erreicht wird, andernteils weil die charakteristischen Erscheinungen (insbesondere die Erregungserscheinungen) vorübergehender Natur sein können. Daß eine relativ hohe Giftkonzentration nötig ist, um die Lähmung des motorischen Nerven herbeizuführen, zeigten die Versuche von Cash und Dunstan[2]), die zwar bei sehr hohen Dosen („overwhelming doses") eine Schwächung der Reizbarkeit der motorischen Nerven auf der vergifteten Seite (im Betrag von 2 bis 9 cm Rollenabstand) feststellten, bei zweimal letalen und geringeren Dosen aber (abgesehen von einer leichten primären Erhöhung der Erregbarkeit auf der vergifteten Seite) keinen Unterschied zwischen dem vergifteten und nicht vergifteten Nerven finden konnten. Auch v. Anreps[3]) Feststellung, daß die motorischen Nerven zwar vom kristallisierten Aconitin, aber nicht vom deutschen und englischen beeinflußt würden, deutet darauf hin, daß der Gehalt der früher angewandten Giftlösungen an unzersetztem Aconitin meist zu gering war, um intra vitam die „curareartige" Wirkung auszulösen. Daß anderseits die Verlängerung der Muskelkurven ein nur vorübergehendes und inkonstantes Phänomen bei der Aconitinvergiftung bildet, geht aus den Versuchsergebnissen von Cash und Dunstan hervor, die in 18 Fällen zweimal die Beobachtung machten, daß jede Reizung des Muskels mit dem Induktionsstrom eine Fibrillation („fibrillation and twitching") des vergifteten Muskels und als Resultat hiervon eine Verlängerung der Muskelkurve bewirkte, indem die Erschlaffung des Muskels sich verzögerte.[4]) Aus den Immersionsexperimenten von Cash und Dunstan ergibt sich weiterhin, daß nur verhältnismäßig starke Lösungen diese Abweichung im Verlauf der Muskelkurve her-

1) l. c.
2) Phil. Trans. Roy. Soc. 1898. CXC. Bd. S. 295.
3) Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl.-Bd. 1880. S. 175.
4) l. c. S. 298.

vorzubringen imstande sind und daß diese Erscheinung nur eine Zeitlang anhält. Hiermit stimmt auch die Beobachtung von Boehm und Wartmann überein, daß durch die direkte Berührung mit der injizierten Giftlösung fibrilläre Muskelzuckungen ausgelöst werden, die aber ausbleiben, wenn die Muskeln durch Unterbindung der zuführenden Gefäße von der direkten Berührung mit dem Gifte bewahrt werden. Boehm führt diese lokale Einwirkung des Aconitin auf eine Reizung der intramuskulären Nervenendigungen zurück. Eine vollkommene Übereinstimmung der Beobachtungen besteht nur darüber, daß der quergestreifte Muskel selbst gegenüber einer direkten Einwirkung des Aconitins verhältnismäßig widerstandsfähig ist.

Da abgesehen von den Immersionsversuchen von Cash und Dunstan die Aconitinwirkung auf den isolierten motorischen Nerv und auf den isolierten Muskel noch nicht näher untersucht ist, so wurde eine größere Reihe von Versuchen in dieser Richtung angestellt, namentlich mit Berücksichtigung der Frage, welche Giftkonzentrationen nötig sind, um auf den Nerven einerseits, auf den Muskel anderseits erregend und lähmend einzuwirken. Es wurde zugleich der zeitliche Ablauf der Erscheinungen festgestellt.

Versuchsanordnung.

Die Lösungen des Aconitin (kristallis. Aconitin, Merck) wurden mit Hilfe von möglichst wenig Essigsäure in Ringerscher Lösung bereitet und hierauf genau mit Soda neutralisiert.

I. Nervenversuche.

a) Direkte Einwirkung der Giftlösung auf den Nervenstamm. Das proximale Ende des Ischiadicus wurde in die (in einer feuchten Kammer befindliche) Giftlösung getaucht; die Reizbarkeit des proximalen und des distalen Endes von Zeit zu Zeit mit dem Induktionsstrom geprüft.

b) Indirekte Einwirkung auf den Nervenstamm (Ischiadicus). Ischiadicus-Gastrocnemius-Präparat; Eintauchen des Gastrocnemius in die Giftlösung (10 ccm Lösung im Kästchen)[2]. Reizung des Ischiadicus mit dem Induktionsstrom.

II. Muskelversuche.

a) Direkte Einwirkung auf den Muskel. Anordnung wie bei Ib[2]. Direkte Reizung des Muskels.

b) Registrierung der Muskelkurve. Vorübergehendes Eintauchen des Gastrocnemius in die Giftlösung; danach Einspannen des Präparats (in Vertikalstellung) in das Myographiön.

---

1) l. c. S. 301—304.

2) Vgl. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63. S. 156.

Die Versuche wurden fast ausschließlich an Eskulenten (von etwa 55 bis 80 g) ausgeführt (und zwar im Oktober—November); nur bei der Untersuchung der Muskelkurve wurden vergleichsweise auch Temporarien verwendet (vgl. u.).

I. Einwirkung auf den motorischen Nerv.

Wie aus Tabelle II und III hervorgeht, wird der motorische Nerv durch eine Aconitinlösung von der Konzentration $1:5.10^2$ durchschnittlich in 15 bzw. 19, bei $1:10^3$ in 26 bzw. 32, bei $1:10^4$ in 54 bzw. 49, bei $1:10^5$ in 225 bzw. 180, bei $1:4.10^5$ in 577 bzw. 465 Minuten vollkommen gelähmt, wobei es wenig Unterschied macht, ob das Gift direkt oder indirekt auf den Nerven einwirkt. Etwas abweichender und bei der längeren Versuchsdauer naturgemäß unsicherer werden die Resultate bei Anwendung noch schwächerer Konzentrationen. Bei direkter Applikation einer Lösung von $1:1.10^6$ bzw. $1:2.10^6$ wurde totale Lähmung erst nach 1100 bzw. 1260 Minuten beobachtet; bei indirekter Einwirkung von Lösungen gleicher Konzentration bereits nach 530 bzw. 810 Minuten. Bei einer Verdünnung $1:4.10^6$ wurde das Maximum (bei indirekter Applikation des Giftes) nach 1225 Minuten erreicht.

Tabelle 1.

Geschwindigkeit der Giftwirkung des Aconitin auf den motorischen Nerven verglichen mit der Curarinwirkung nach Boehm.

Konzentration:	$c \times t$ [1])		
	Curarin (nach Boehm).[2]) indirekt:	Aconitin:	
		indirekt:	direkt:
$1:10^3$	3.870	3.200	2.600
$1:10^4$	0.530	0.490	0.540
$1:4.10^4$	0.150	0.285	0.475
$1:10^5$	0.080	0.180	0.225
$1:2.10^5$	0.054	0.107	0.155
$1:4.10^5$	0.042	0.116	0.144
$1:10^6$	0.032	0.053	0.110
$1:2.10^6$	0.030	0.040	0.063
$1:4.10^6$	0.032	0.031	—

1) $c \times t$ = Produkt des Prozentgehaltes der Giftlösung und der mittleren Wirkungszeit bis zum Eintritt der totalen Lähmung.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63. S. 220 (1910).

Tabelle II:

Direkte Einwirkung von Aconitin auf den Nervenstamm:

Versuchs-Nr.:	Konzentration des Aconitin:	Vor Beginn des Versuches:		Erregungsstadium:		Lähmung des proximalen Endes:	
		Reizschwelle		Minimum der Reizschwelle:		Wirkungsdauer bis zur Lähmung am proximalen Ende:	Reizschwelle am distalen Ende im Moment der Lähmung d. proxim. Endes:
		proximal:	distal:	proximal:	distal:		
		mm R. A.:		mm R. A.:		Min.	mm R. A.:
88	$1:5.10^2$	325	328	380 (3) [1]	375 (9)	11	325
77	„	302	299	336 (5)	314 (19)	19	314
89	$1:10^3$	328	312	445 (2)	394 (9)	19	375
91	„	298	280	360 (4)	360 (4)	26	260
57	„	308	294	330 (12)	331 (20)	28	315
56	„	303	289	340 (10)	354 (15)	30	335
58	$1:10^4$	340	325	347 (10)	325	25	325
69	„	300	296	369 (7)	350 (71)	76	340
82	„	335	300	374 (5)	376 (15)	60	303
68	$1:4.10^4$	310	299	356 (20)	352 (74)	190	298
59	$1:10^5$	325	305	342 (20)	345 (60)	166	306
67	„	332	318	332	360 (205)	275	360
84	„	314	320	318 (140)	372 (235)	235	372
64	$1:2.10^5$	336	340	336	372 (305)	305	372
83	„	326	328	334 (160)	328	315	302
65	$1:4.10^5$	338	326	338	371 (308)	700	266
81	„	338	330	338	330	455	320
73	$1:10^6$	330	290	330	352 (979)	1100	346
74	$1:2.20^6$	320	320	320	320	1260	196

[1]) Die eingeklammerten Zahlen bedeuten den Zeitpunkt des Eintritts des Minimums (in Minuten seit der Giftzufuhr).

Tabelle III.

Indirekte Einwirkung auf den Nerven.

Versuchs-No.:	Konzentration des Aconitin:	Erlöschen der Erregbarkeit			Erhöhung der Erregbarkeit		
		Für Öffnungsstrom R. A. 200	für tetanisierenden Strom R. A. O.	Mittel:	Flimmerzukkungen	Anhaltende Verkürzung des Muskels	Erhöhung der Kontraktionsintensität
		nach Min.			nach Min.		
29	1 : 5 . 10^2	14	17		—	+ (mässig)	+ (1—7)
39	„	21	21	19	+ 3—5	+ (3—5) (stark)	—
40	„	20	20		—	+ (mässig) (1—3) (stark)	—
41	„	19	19		—	+ (1—12) (mässig)	+ (1—7)
42	„	20	20		—	+ (1—6)	+ (1—6)
1	1 : 10^3	35	35		+ (2—5) (stark)	+ (3—20) (stark)	+ (3—15)
2	„	35	37		+ 3—8	+ (gering)	+ (1—15)
3	„	36	36		—	+ (3—20) (stark)	—
4	„	27	27		+ (1—6) (stark)	+ (1—12) (stark)	—
8	„	19	21	32	—	+ (2—15) (mässig)	+ (6—10)
12	„	24	29		+ (6—8)	+ (3—10) (stark)	+ (6—8)
21	„	33	36		+ (2—10)	+ (3—10 stark)	—
22	„	31	44		—	+ (2—10 stark)	—
44	„	25	25		—	+ (1—11 stark)	—
6	1 : 2 . 10^3	27	30	30	—	—	—
7	1 : 4 . 10^3	40	46	46	—	—	—
10	1 : 10^4	32	60	49	—	± (schwach)	—
25	„	—	38		—	—	—
11	1 : 2 . 10^4	22	56		—	—	—
14	1 : 4 . 10^4	37	67	114	—	+ (1—6) (mässig)	+ (4—5)
54	„	—	161		—	+ (schwach)	—
15	1 : 10^5	50	133	180	—	—	—
53	„	117	228		—	(schwach)	—
18	1 : 2 . 10^5	—	215	215	+ (schwach)	+ (schwach)	+ allmählich bis 150 Min.
17	1 : 4 . 10^5	196	465	465	—	—	+ allmählich bis 120 Min
16	1 : 10^6	127	530	530	—	—	—
19	1 : 2 . 10^6	675	810	810	—	—	—
20	1 : 4 . 10^6	—	1225	1225	—	—	—

Die Grenzkonzentration der Wirksamkeit des kristallisierten Aconitins auf den motorischen Nerven liegt etwa bei $1 : 2.10^6$ bis 4.10^6; bei schwachen Konzentrationen (unter $1 : 4.10^5$) geht aber die Giftwirkung sehr langsam vor sich, indem die Lähmung der motorischen Nerven erst in 8 bis 21 Stunden erfolgt.

Die Wirkung des Aconitin auf den Nervenmuskelapparat ist demnach nicht identisch mit der des Curarin, das bekanntlich auf die Nervenstämme nicht einwirkt. Bei indirekter Applikation lähmt das Aconitin in sehr starken Konzentrationen ($1 : 10^3$), wie sich aus Tab. 1 ergibt, den Nerven etwas rascher als Curarin die Nervenendapparate; umgekehrt zeigen sich schwache Curarinlösungen Aconitinlösungen von gleicher Verdünnung in bezug auf die Geschwindigkeit der Wirkung etwas überlegen. Der Wert $c \times t$, der nach Boehm bei Curarin bis herab zu einer Verdünnung $1 : 2.10^5$ rasch abnimmt, von $1 : 4.10^5$ bis $1 : 4.10^6$ aber annähernd konstant bleibt, zeigte bei Aconitin zwischen den Konzentrationen $1 : 10^3$ bis $1 : 10^4$ eine rasche, weiter herab (bis zu $1 : 4.10^6$) eine langsame Abnahme. Die Grenzkonzentration der Wirksamkeit ist (bei indirekter Applikation des Giftes) für Aconitin und Curarin annähernd gleich.

Bei indirekter Einwirkung hochkonzentrierter Aconitinlösungen beginnt der Muskel nicht selten spontan, noch häufiger und ausgeprägter aber nach elektrischen Reizungen zu flimmern; und die registrierende Feder kehrt nach der durch elektrische Reizung ausgelösten Kontraktion nicht vollkommen zur Abszisse zurück; der Muskel bleibt also eine Zeitlang verkürzt. Diese Erscheinungen treten aber nur bei starken Giftkonzentrationen ($1 : 5.10^2$ und $1 : 10^3$) präzis auf; schon bei Konzentrationen von $1 : 2.10^3$ bis $1 : 10^4$ bleibt das Flimmern in der Regel aus (vgl. Tabelle III). Öfter wurde bei schwächeren Konzentrationen (von $1 : 4.10^5$ an aufwärts) eine geringe nach der Kontraktion restierende Verkürzung des Muskels beobachtet. Die erwähnten Erregungssymptome (Flimmerzuckungen und anhaltende Verkürzung des Muskels) hielten gewöhnlich nur kurze Zeit an, auch wenn abermals elektrisch gereizt wurde. Manchmal war das Erregungsstadium mit Erhöhung der Ausschläge verknüpft. Auch diese Steigerung der Kontraktionsintensität ging bei Einwirkung starker Giftlösungen bald vorüber; und es schloß sich eine erst allmähliche, dann rasch zunehmende Intensitätsverminderung der durch indirekte Reizung bewirkten Muskelkontraktionen an. Bei Einwirkung schwächerer Konzentrationen ging die Erhöhung der Kontraktionsintensität, sofern sie überhaupt auftrat, langsamer vor sich. Beispiels-

weise erreichte dieselbe bei Versuch 17 und 18 (Konz. $1:2.10^5$ bzw. $1:4.10^5$) in allmählicher Steigerung erst im Laufe von 1 bis $2^1/_2$ Stunden ein Maximum (vgl. Tabelle III).

Bei direkter Einwirkung starker Aconitinlösungen auf den isolierten durchschnittenen N. ischiadicus wurde meist bald nach der Giftzufuhr vorübergehend eine Herabsetzung der Reizschwelle konstatiert. Dies Zeichen erhöhter Reizbarkeit kann man nicht ohne weiteres als Aconitinwirkung deuten, da diese Erscheinung in einem gewissen Betrage auch am nicht vergifteten Nerven beobachtet wird. Indes ist bemerkenswert, daß die Herabsetzung der Reizschwelle in einzelnen Fällen sehr bedeutend war (vgl. Tabelle II); daß ferner eine erhebliche Verminderung der Reizschwelle nur bei stärkeren, nie bei schwächeren Giftkonzentrationen zur Beobachtung kam. Überdies ist es wohl kein Zufall, daß das Minimum der Reizschwelle, das bei einer Konzentration $1:5.10^2$ etwa 3 bis 5, bei $1:10^3$ etwa 2 bis 12 Minuten nach der Giftzufuhr eintrat, zeitlich mit den bei indirekter Applikation gleicher Giftkonzentrationen auftretenden Erregungssymptomen übereinstimmte. Am distalen Ende des Nerven wurde zwar auch nicht selten eine Steigerung der Erregbarkeit festgestellt; dieselbe trat aber später auf als am proximalen Ende. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese Wirkung des Aconitin auf das distale Nervenende durch allmähliche Diffusion des Giftes im Verlauf des Nervenstammes zustande kommt. Im Moment der totalen Lähmung des proximalen Nervenendes war die Reizbarkeit des distalen Endes meist noch erhöht oder wenigstens gleich hoch wie zu Beginn des Versuchs, nur ausnahmsweise (namentlich bei längerer Versuchsdauer) etwas herabgesetzt (vgl. Tabelle II).

II. Einwirkung auf den Muskel.

Die Muskelsubstanz zeigt starken Aconitinlösungen gegenüber eine bedeutend größere Resistenz als der motorische Nerv.

Die mittlere Wirkungsdauer bis zum Eintritt des Maximums (d. h. bis zum Erlöschen der Erregbarkeit für tetanisierenden Induktionsstrom, Rollenabstand Null) differiert bei Konzentration $1:5.10^2$ bis abwärts zur Verdünnung $1:2.10^4$ durchschnittlich in verhältnismäßig engen Grenzen (im Mittel zwischen 3 bis 4 bis 5 Stunden). Auch pflegt ein kurz ($^1/_2$ bis 3 Minuten) dauerndes Eintauchen des Muskels in eine starke Giftlösung hinzureichen, um die lähmende Wirkung auf den Muskel in annähernd derselben Zeit herbeizuführen wie bei dauerndem Verweilen desselben in der Lösung. Die gleiche Beobachtung machte

Boehm[1]) bei Curarin. Bei schwächeren Konzentrationen (1 : 4.10^4 bis 1 : 2.10^5) wird die Wirkung unsicherer; die Wirkungsdauer schwankender. Die Grenzkonzentration der Toxizität auf den Muskel liegt zwischen 1 : 2.10^5 bis 1 : 4.10^5.

Vergleicht man die mittlere Wirkungsdauer des Aconitin auf das Herz[2]), den motorischen Nerven und den Skelettmuskel, so ergibt sich folgendes (vgl. Tabelle IV).

Tabelle IV.

Mittlere Wirkungsdauer des Aconitins:

Konzentration des Aconitin:	Herz (Ventrikel)	Motorischer Nerv		Muskel
		direkte Einwirkung	indirekte Einwirkung	
	Min.	Min.		Min.
1 : 1000	—	26	32	194
1 : 10000	4	54	49	265
1 : 100000	12	225	180	ca. 300-500
1 : 200000	22	$_3$10	215	—
1 : 400000	34	$_5$77	465	1770

Die Herzlähmung (Ventrikellähmung) tritt bei weitem eher ein als die Lähmung der motorischen Nerven; letztere wiederum erheblich früher als die Muskellähmung. Es wird also intra vitam bei Anwendung starker Aconitindosen wohl zu einer vorübergehenden Erregbarkeitssteigerung der motorischen Nerven und der Muskeln, unter Umständen mit folgender Erregbarkeitsverminderung kommen; doch wird im allgemeinen das Herz früher versagen, ehe noch die vollkommene Lähmung der motorischen Nerven oder gar der Muskeln eingetreten ist.

Während eine Entgiftung des Nerven mit Hilfe von langsam fließender Ringerscher Lösung nicht gelang, glückte wiederholt eine Auswaschung des Aconitinmuskels, einmal sogar bei einer Giftlösung 1 : 10^4. Der Muskel war hier (Vers. 25) 261 Minuten nach der Giftzufuhr für Öffnungsstrom (Rollenabstand Null) nicht mehr, für teta-

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63. S. 220 (1910).

2) Vgl. vorausgehende Mitteilung S. 17.

nisierenden Induktionsstrom (Rollenabstand Null) nur noch minimal reizbar. 31 Stunden nach der Giftzufuhr befand sich die Reizschwelle für Öffnungsstrom bei 108 mm R. A.

Die Muskelkurven.

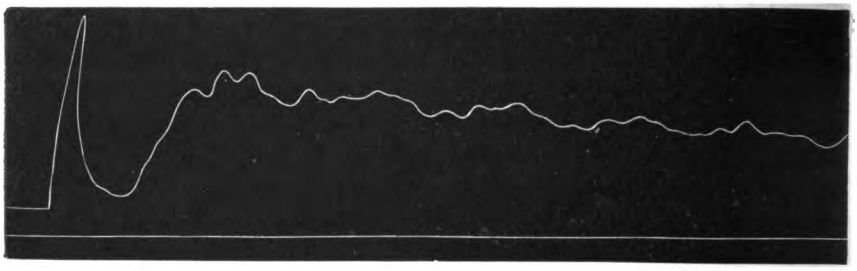
Stärkere Abnormitäten im Verlaufe der Muskelkurve traten nur bei Einwirkung hoher Giftkonzentrationen ($1 : 5.10^2$ bis 1.10^3) auf, und zwar bei Eskulenten unter 20 Versuchen 9 mal, bei Temporarien unter 4 Versuchen 3 mal. Bei letzteren verliefen die Erscheinungen besonders charakteristisch. Der Temporarienmuskel scheint also durch Aconitin leichter in Erregung zu geraten als der Eskulentenmuskel. Die Abweichung bestand in der Hauptsache in dem Auftreten von langsamer verlaufenden sekundären Muskelzuckungen. Die sekundäre Kontraktion setzte je nach der Größe des Reizzustandes früher oder später ein, bei maximaler Reizbarkeit unmittelbar auf der Höhe der primären Kontraktion, sodaß die sekundäre Zuckung sich von der primären nur durch eine schwache Einknickung undeutlich abhob. Es kam so durch Superposition zu einer abnorm hohen „verschmolzenen Kurvenform" nach Art des Typus II der Veratrinmuskelzuckung nach Mostinsky[1]).

War die Erhöhung der Reizbarkeit weniger hoch, so setzte die sekundäre Zuckung erst während des Erschlaffungsvorgangs der primären Zuckung ein, entweder kurz nach der Akme der primären Kontraktion oder auch erst im weiteren Verlauf der Erschlaffung. Auf diese Weise entstand eine „zweigipfelige" Kurve von der Form des Typus I der Veratrinmuskelkurve nach Mostinsky (l. c.). Stets unterschied sich die sekundäre Zuckung von der primären durch trägeren Verlauf, insbesondere durch viel langsameren Ablauf des Erschlaffungsvorgangs, während die primäre Zuckung bis zum Beginn der sekundären nicht bemerkenswert vom Normalverlauf der Muskelkontraktion abwich. Manchmal trat von vornherein, in andern Fällen erst beim Abklingen der Erregungserscheinungen eine weitere dritte Form der Muskelkurve auf, bestehend in einer primären anscheinend normalen Zuckung und in einer zweiten (erst nach Vollendung der Erschlaffung der primären Kontraktion) in kürzerem oder längerem Zwischenraume folgenden stets träger verlaufenden sekundären Zukkung. (Vgl. Fig. 1).

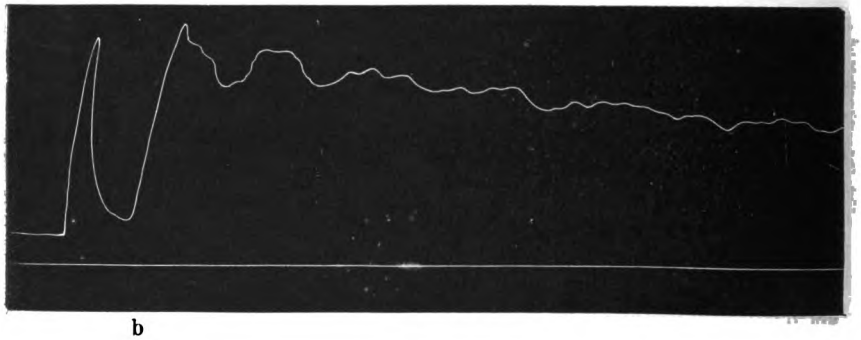
Bei weiterhin abnehmender Erregung waren dann die sekundären Zuckungen nur noch rudimentär (Fig. 2) und blieben schließlich vollkommen weg.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51. S. 312 (1904).

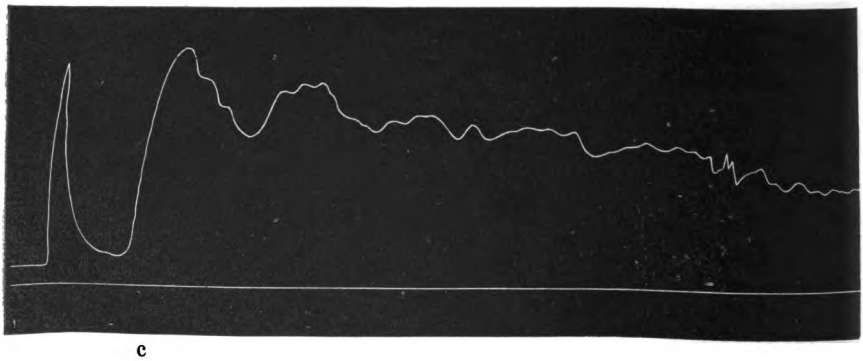
Von jeder der drei Kurventypen (Verschmolzene Kurvenform, zweigipfelige Kurve, Doppelkontraktion) gab es insofern Abweichungen, als sich manchmal statt einer einzelnen eine ganze Anzahl sekundärer Kontraktionen einstellten, die als größere oder kleinere buckelige Erhebungen während oder auch nach der Erschlaffung der ersten sekundären Zuckung registriert wurden (vgl. Fig. 1 b und c sowie Fig. 2). Als kleinere Erhebungen machten sich während der sekundären Kontraktionen noch die Flimmerzuckungen bemerkbar (Fig. 1 a, b, c).



a



b



c

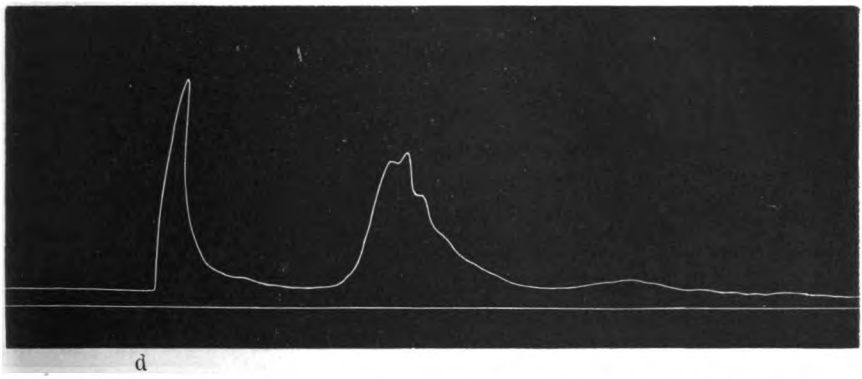


Fig. 1. Vers. 72. R. esculent. Gastrocnemius 1 Min. in Aconitin 1 : 1000. Doppelkontraktionen nach je einem elektrischen Reiz (Öffnungsstrom R. A. 80): primäre (normale) und sekundäre (spontane) Muskelzuckung.
Fig. 1a: 3 Min., Fig. 1b: 4 Min. (Maximum der Erregung), Fig. 1c: 5 Min. Fig. 1d: 6 Min. nach Giftzufuhr.

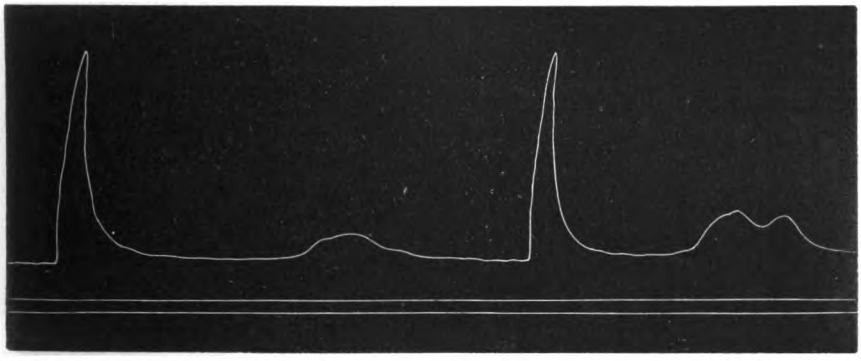


Fig. 2. Fortsetzung zu Fig. 1. Normale primäre und rudimentäre sekundäre Muskelzuckung (7 Min. nach Giftzufuhr).

Es muß besonders hervorgehoben werden, daß diese sekundären Zuckungen (offenbar entsprechend einem kurzen Erregungsstadium) nur eine kurze Zeitlang auftraten, gewöhnlich nur einige Minuten lang, und zwar auch nur dann, wenn der Muskel nur kurze Zeit (etwa 1 Minute) in der Giftlösung ($1 : 5.10^2$ bis $1 : 10^3$) gelegen hatte und dann möglichst rasch in das Myographion eingehängt wurde. Ließ man das Gift vor Aufnahme des Myogramms länger einwirken, so traten die charakteristischen Kurven in der Regel nicht mehr auf: die Erregung war bereits vorüber.

Wurde der Frosch vor der Präparation curarinisiert, so blieben die spontanen oder sekundären Kontraktionen (auch die Flimmerkontraktionen) aus.

Zusammenfassung.

Aconitin in starker Konzentration bewirkt sowohl bei direkter wie indirekter Einwirkung auf den motorischen Nerven erst Erregung, dann Lähmung. Die Erregungserscheinungen treten entweder spontan (nach Eintauchen des Nerven bzw. des Muskels in die Giftlösung) oder (noch ausgeprägter) im Anschluß an elektrische Reize auf und dauern in der Regel nur kurze Zeit. Sie bestehen in Flimmerzuckungen, Herabsetzung der Reizschwelle und in dem Auftreten von träge verlaufenden sekundären Muskelzuckungen. Schwächere Aconitinlösungen lösen entweder gar keine oder nur geringe Erregungserscheinungen aus, führen aber nach längerer Zeit zur Lähmung des motorischen Nerven und erheblich später auch zur Lähmung der Muskelsubstanz. Die Tatsache, daß die erwähnten Kontraktionsabnormitäten nach vorhergehender Curarinisierung wegbleiben, spricht dafür, daß durch Aconitin eine Alteration des nervösen Erregungsvorganges bewirkt wird, die erst sekundär zu abnormen Zusammenziehungen der kontraktilen Substanz des Muskels führt. Da die maximale Wirkung des Aconitins in der Aufhebung des Leitungsvermögens der motorischen Nervenfasern besteht, so läßt sich natürlich über eine eventuelle gleichzeitige Wirkung auf die Nervenendapparate im Muskel nichts aussagen. Die Grenzkonzentration der toxischen Wirksamkeit liegt für den Nerven etwa bei 1 : 2 bis 4 Millionen, für den Muskel etwa bei 1 : 2 bis 4 Hunderttausend. Da jedoch Aconitin (ganz abgesehen von der Wirkung auf das Atemzentrum) das Herz (insbesondere den Ventrikel) ungleich rascher lähmt als den motorischen Nerven, so wird intra vitam eine vollkommene Lähmung des letzteren, wenn überhaupt, nur ausnahmsweise zustande kommen, noch weniger eine Lähmung der Muskelsubstanz.

III.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Chemische Beiträge zur Blutregeneration.

Von

Ernst Masing.

Die vorliegenden Untersuchungen entspringen dem Bestreben zu den bekannten morphologischen und biologischen Eigentümlichkeiten des Blutes bei verstärkter Regeneration chemische Korrelate zu finden. Die einleitenden Versuche ergaben, daß das Serum bei experimentellen Blutgiftanämien wesentlich phosphorreicher ist, als normalerweise. Da der Phosphor ein wichtiger Kernbestandteil ist, da ferner mit der Bildung von Blutzellen auch Kerne gebildet werden müssen, so lag es nahe, zunächst das Verhalten der verschiedenen P-Verbindungen in Angriff zu nehmen.

Über die in dieser Richtung gemachten Versuche[1]) will ich im folgenden kurz berichten. Es handelt sich im wesentlichen um vergleichende P-Bestimmungen im Blut normaler und künstlich anämisierter Tiere; und zwar wurden der Gesamt-P, der Lipoid-P und der Nuclein-P im Serum und in den Blutkörperchen von Kaninchen und in den Blutkörperchen von Gänsen gemessen. Da im Blut dieser Tiere kein Phosphoprotein vorkommt, wie ich mich mehrfach überzeugen konnte, so ergibt sich nach Abzug des Lipoid- und Nuclein-P der säurelösliche — im wesentlichen wohl anorganische — P. Zur Kontrolle der Nuclein-P-messungen wurden einige Male auch die Purinbasen bestimmt.

Auf die Methodik der P-analysen brauche ich nicht näher einzugehen, da sie schon in einer früheren Arbeit beschrieben ist[2]). Der P wurde nach Veraschung im Säuregemisch nach Neumann alkalimetrisch gemessen; da beim Kochen mit destilliertem Wasser der Titer der $\frac{n}{2}$NaOH-lösung

1) Sie. sind zum größten Teil im Winter 1909—1910 angestellt.

2) Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 67, p. 161.

etwas abnimmt, habe ich von den abgelesenen Resultaten immer 0.2 bis 0.3 ccm $\frac{n}{2}$OH abgezogen. — Die einzelnen P-Verbindungen wurden nach Plimmer und Scott[1]) getrennt: Alkoholfällung, vollständige Alkohol-Ätherextraktion des Niederschlages, dann HCl-extraktion des Niederschlages zur Entfernung des säurelöslichen P. Der erschöpfte Niederschlag wurde dann entweder direkt verascht, oder in einer Reihe von Versuchen noch in NaOH gelöst und weiter mit Mg-Mixtur (nach Plimmer und Scott) auf anorgan. P. geprüft; nie fanden sich mehr als belanglose Spuren; das beweist die Abwesenheit von Phosphorprotein und die gelungene Extraktion des H_2O-löslichen P. Der P im vorbehandelten Niederschlag konnte dementsprechend als Nuclein-P angesehen werden.

Die Purinbasen wurden in einigen Fällen nach Burian und Hall[2]) bestimmt; ihre Menge entsprach ziemlich gut den Nuclein-P-zahlen.

Der in den Alkohol-Ätherextrakt übergegangene P wurde in den ersten Versuchen nach Abdampfen des Alkohol-Äthergemisches und Veraschung des Rückstandes direkt bestimmt. Ich konnte mich aber bald davon überzeugen, daß in den warmen Alkohol keineswegs nur Lipoid-P, sondern auch säurelöslicher (anorganischer) P übergeht. Späterhin habe ich daher immer den Alkoholextrakt bei etwa 50° im Vacuum verdampft und dann den Rückstand erschöpfend mit Äther behandelt, der schließlich mit dem Atherextrakt des Eiweißniederschlages vereinigt wurde; auf diese Weise erhielt ich nur den ätherlöslichen P, der wohl als Lipoid-P angesehen werden darf. Auf den Tabellen ist immer ausdrücklich angegeben, ob der Lipoid-P oder der P im Alkoholätherextrakt bestimmt wurde.

I. Versuche mit Kaninchenblut.

Die Tiere wurden teils durch Aderlässe aus der Carotis oder den Ohrvenen, teils durch Einspritzung von salzsaurem Phenylhydrazin anämisch gemacht. Wenn die Anämie den gewünschten Grad erreicht hatte, so wurde die zur Untersuchung erforderliche Blutmenge aus der Carotis gewonnen, das Blut durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert, durch Gaze geseiht, das Serum abzentrifugiert, die Leukocytenschicht nach Möglichkeit abgehoben und die Erythrocyten 1—2 mal mit 0.9 proz. NaCl-lösung oder Ringer-Lockescher Lösung gewaschen; zur Untersuchung kamen meist Blutkörperchensuspensionen, deren Konzentration annähernd der des Normalblutes entsprach, sie enthielten im ccm etwa 20—30 mg N. Von der gut durchgeschüttelten Suspension wurden abgemessene Mengen zur Kjeldahl-N und Gesamt-P-bestimmung entnommen und dann ein genügendes Quantum mit Alkohol gefällt und weiter verarbeitet. Alle P-zahlen für die Blutkörperchen sind auf 0.35 Gramm Stickstoff (250 $\frac{n}{10}$ H) umgerechnet. Der Serum-P wurde auf gleiche Volumina Serum bezogen.

1) Transactions of the Chemic. Society 1908, Vol. XCIII, II. S. 1699.
2) Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 38, S. 336.

Das morphologische Blutbild wurde während der Versuchsdauer mikroskopisch kontrolliert und der Hämoglobingehalt nach Sahli gemessen. Auf den folgenden Tabellen I und II ist ein Teil der erhaltenen Resultate übersichtlich zusammengestellt; sie sind wohl ohne weiteres nach dem Gesagten verständlich. Die nicht angeführten Versuche sind im gleichen Sinne ausgefallen.

Ich gebe zunächst eine Übersicht der Phosphorwerte im Serum auf Tabelle I.

Aus den Zahlen der Tabelle I geht, wie mir scheint, folgendes hervor:

Während in 20 ccm normalen Kaninchenserums etwa 1—2 mg P insgesamt enthalten sind, finden wir bei Blutungsanämien höhere Werte, und zwar nehmen sie mit der Schwere der Anämie zu, im Versuch Nr. 4 von 2,3—3,7 mg; noch wesentlich höher liegen die entsprechenden Werte bei Phenylhydrazinanämien, 3,0—5,2. Analog verhalten sich die Werte des in den Alkoholätherextrakt übergegangenen P: sie sind niedrig im Normalserum (0,5—0,7 mg), höher nach Aderlässen (1,0—1,3) und können die Normalzahlen um ein Vielfaches übertreffen im Serum der giftanämischen Tiere (bis 3,5 mg). Ausdrücklich sei hier wieder betont, daß die Zahlen dieser Spalte nicht mit dem Lipoid-P zu identifizieren sind, wie oben schon hervorgehoben wurde, sondern erheblich höher liegen. Nuclein-P wurde stets nur in sehr geringen, quantitativ nicht mehr bestimmbaren Mengen nachgewiesen; deutlich vermehrt war er bei den anämischen Tieren nicht; die Zahlen von 0,4 mg überschreiten die Fehlergrenzen der Methode nur wenig, scheinen mir also für eine Vermehrung nicht beweisend zu sein.

Die Tabelle II orientiert über die Verschiebungen der Phosphorverhältnisse in den roten Blutkörperchen. Wir dürfen die Zahlen wohl ohne merklichen Fehler auf diese beziehen. Wenn auch oft bei experimentellen Anämien starke Leukocytosen beobachtet werden und auch bei meinen Versuchstieren gesehen wurden, so läßt sich die Mehrzahl der Leukocyten doch durch Abheben beim Zentrifugieren entfernen, so daß ich im cmm der konzentrierten Suspension in der Regel nicht mehr als 1500 kernhaltige Elemente fand, darunter auch Erythroblasten, also im ganzen etwa eine kernhaltige Zelle auf 1000 bis 3000 kernlose. Das P-haltige Serum war durch Waschen entfernt.

In normalen Kaninchenblutkörperchen sind also pro 350 mg N etwa 7 mg P enthalten, davon ca. 1 mg Lipoid-P und Bruchteile eines mg an Nuclein-P[1]). Alle drei Größen nehmen bei anämischen Tieren zu, aber in verschiedenem Maße. Der Gesamt-P wächst mit der Schwere der Aderlaßanämie (Nr. 4) und kann das Doppelte des

1) Hiervon mag noch ein Teil von nicht entfernten Leukocyten stammen.

Tabelle I. Kaninchenserum.

	Gesamt-P		P im Alkoh.-Ätherextrakt		Nuclein-P		Bemerkungen
	Abgelesen ccm n/2 NaOH	In 20 ccm Serum mg P	Abgelesen ccm n/2 NaOH	In 20 ccm Serum mg P	Abgelesen ccm n/2 NaOH	In 20 ccm Serum mg P	
Normales Serum							
1. Gesundes Kaninchen	2.9	1.6	0.8	0.5	0.1	Spuren	
2. „ „	2.5	2.1	1.3	0.7	0.2	„	
3. Trächtiges „	0.8	1.0	0.8	0.5	0.1	„	
Aderlaßanämien							
4. Großes Kaninchen norm.	2.5	2.1	1.3	0.7	0.2	„	Im Laufe von 3 Wochen wird das Tier durch periodische Aderlässe (i. ganzen 280 ccm Blut) anämisch gehalten.
Dasselbe, leicht anämisch	3.0	2.3	2.7	1.1	0.3	„	
„ stärker „	4.7	2.7	2.2	1.0	0.4	„	
„ stark „	6.9	3.7	2.9	1.3	0.4	„	
5. Mittelschwer anämisches Tier	5.6	2.5	2.0	1.2	0.4	„	
Phenylhydrazinanämien							
	6.7	3.0	4.1	1.8	0.2	„	Mittelgr. Tiere nach subakuten Phenylhydrazin-Vergiftungen. Die Anämie war meist stark (Hb 15—25 %), die morphol. Blutveränder. ausgeprägt.
	4.5	5.0	6.4	3.5	—	„	
	4.7	5.2	5.9	3.4	0.3	„	

Tabelle II. Rote Blutkörperchen von Kaninchen.

	Gesamt-P		Lipoid-P [1])		Nuclein-P		Bemerkungen
	Abgelesen ccm n/2 NaOH	Auf 0.35 g N — mg P	Abgelesen ccm n/2 NaOH	Auf 0.35 g N — mg P	Abgelesen ccm n/2 NaOH	Auf 0.35 g N — mg P	
Normale Tiere							
1. Gesundes Kaninchen	4.2	7.0	2.1	0.9	0 6	0.3	Hb 60 Proz. — norm. Blutbild
2. „ „ leichte Stallanämie	5.2	7.4	2.5	1.0	1 0	0.4	Hb 55 „ — relativ viel polychromat. Zellen
Blutungsanämien							
3. Dasselbe Tier (2.) n. Aderlaß	4.4	7.2	2.5	1.0	0.9	0.4	Hb 45 Proz.; 5 Tage nach d. Aderlaß v. 60 ccm; Polychromasie nicht stärker
4. Groß. Kan. leicht anämisch	8.0	7.6	2.9	1.4*	1.0	0.5	Hb 55 Proz. } Dem Tier wurden in 23 Tagen 280 ccm Blut entnommen; z. Schluß zieml. starke Polychromasie
Dasselbe stärker „	7.1	7.9	4.5	2.3*	1.4	0.7	„ 25 „
„ stark „	9.0	11.7	4.8	3.1*	1.7	1.1	„ 20 „
Phenylhydrazinanämien							Blut schokoladenfarben
5. Kleines Kaninchen	5.6	11.6	4.2	2.9*	1.0	0.7	Hb < 15 Proz., mäßige Polychromasie, Mastzellenleukocytose. Im Laufe v. 14 Tagen hat das Tier 0.185 Phenylhydrazin bekommen
6. Mittleres „	9.5	15.2	7.0	4.8*	5.5	3.5	Im Laufe von 19 Tagen 0.28 Phenylhydrazin. Zum Schluß 23 Proz. Hb, keine Leukocytose; starke Polychromasie
7. Kleines „	6.9	12.1	2.8	1.6	3.4	2.0	Hb 20 Proz.; subakute Anämie
8. 2 mittelgroße Tiere	7.1	12.5	3.3	1.5	4.7	2.1	Die Tiere haben in 8 Tagen 0 06 bzw. 0.07 Phenylhydrazin bekommen. 25 Proz. Hb bei beiden
9. 2 „ „	—	—	0.8	1.9	1.9	4.6	Zieml. akute Anämie; in 5 Tagen 0.04 bzw. 0.02 Phenylhydrazin; Hb zum Schluß 14 bzw. 16 Proz.

1) Die mit * bezeichneten Werte beziehen sich auf den P im Alkohol-Ätherextrakt, sind also allenfalls untereinander, nicht aber mit den übrigen derselben Spalte, die nur den ätherlöslichen Lipoid-P angeben, vergleichbar.

Normalwertes bei Phenylhydrazintieren erreichen; der Lipoid-P ist deutlich, aber nicht sehr erheblich vermehrt (die Werte der Versuche 4 bis 6 sind mit den übrigen nicht direkt vergleichbar). Relativ sehr bedeutend ist die Zunahme des Nuclein-P, der von eben meßbaren Mengen des gesunden Tieres progressiv mit der Blutungsanämie wächst und im giftanämischen Blut bis zum 10fachen der Norm ansteigt. Dies bestätigt einen Befund von Warburg und Morawitz, die in nicht veröffentlichten Untersuchungen im stark O_2-zehrenden Phenylhydrazinblut erhebliche Nucleinsäuremengen nachgewiesen haben. — Die Summe von der Zunahme von Lipoid- und Nuclein-P deckt nicht ganz die Vermehrung des Gesamt-P, wahrscheinlich wird also der säurelösliche (im wesentlichen anorganische) P ebenfalls zugenommen haben.

II. Versuche mit Gänseblut.

Sie wurden unternommen, um festzustellen, ob die gekernten Vogelerythrocyten bei Anämien die gleichen Veränderungen erleiden wie die kernlosen der Säuger. Die Anwesenheit des Kernes könnte ja die Verteilung der P-verbindungen modifizieren.

Es kamen zur Untersuchung normale und blutungsanämische Tiere; das Blut wurde stets durch Punktion einer leicht gestauten Flügelvene entnommen, defibriniert, geschüttelt und ähnlich wie das Kaninchenblut weiter behandelt; meist wurde auch der Sauerstoffverbrauch gemessen, und zwar bediente ich mich dabei der Haldane-Barcroftschen Blutgasapparate und bestimmte nach Warburgs Vorgang das reduzierte Hämoglobin [1]). Das gut mit O_2 gesättigte Blut ließ ich bei 38,2—38.4° im Wasserbade in kleinen verschließbaren Gläschen 1—2½ Stunden atmen, entnahm dann immer 2 ccm zur Gasbestimmung und bestimmte die Menge O_2, die diese 2 ccm beim Schütteln mit Luft wieder aufzunehmen vermochten, also die Menge des vom Blut verbrauchten O_2. Das Volumen der Schüttelgefäße betrug immer 33,0—33,2, nach Abzug der im Versuch eingefüllten Flüssigkeitsmengen, 28,0—28,2 ccm. Die Temperaturen, bei denen die Bestimmungen vorgenommen wurden, sind in der Tabelle verzeichnet. Wegen annähernder Konstanz von t und Volumen ist die Druckabnahme im Schüttelgefäß ein gutes Maß für den O_2-verbrauch; die in mm H_2O angegebenen Druckabnahmen sind auf 70 mg Stickstoff bezogen.

Will man aus den in der Tabelle verzeichneten Druckabnahmen die verbrauchten O_2-mengen (V_0) berechnen, so braucht man nur in die Formel $V_0 = \frac{P \cdot v}{P_0 (1 + \alpha t)}$ die entsprechenden Werte einzusetzen; P = angegebene Druckverminderung, P_0 = Normaldruck der Atmosphäre, beides in mm H_2O; V = Gasvolumen des Schüttelgefäßes (28 ccm); t = die bei der Bestimmung abgelesene Temperatur; man erhält dann den O_2-verbrauch in ccm O_2.

1) Das Nähere über die Methodik findet sich in den Arbeiten von Warburg. Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 69, S. 452 und Bd. 70, S. 413.

Tabelle III. Rote Blutkörperchen der Gans.

	Gesamt-P		Lipoid-P		Nuclein P		O_2-Verbrauch		
	Abgelesen ccm n/2 NaOH	Auf 0.35 g N — mg P	Abgelesen ccm n/2 NaOH	Auf 0.35 g N — mg P	Abgelesen ccm n/2 NaOH	Auf 0.35 g N — mg P	Auf 0.07 g N in 1 St. bei 38.3° in mm H_2O	Gemessen bei t°	
1. Normales Gänseblut	6.3	16.9	3.0	1.3	—	—	37	17	
2. „ „	—	—	—	—	14.3	9.6	36	17	
3. Gans normal	15.8	17.0	4.2	1.5	7.0 24.0	9.6	38	18	9. V. Aderlaß von 70 ccm Blut
Dasselbe Tier	9.8	18.7	4.7	1.9	7.6 17.9	10.8	60—70	18.5	12. V. 60 ccm Blut entnommen; stärkere Polychromasie; reichl. Zellen mit etwas größ. Kernen 17. V. 40 ccm Blut entnommen
„ „	7.1	24.4	4.0	2.4	7.8 14.0	13.2	150	17	19. V. 40 ccm Blut; zieml. reichl. Zellen mit großen Kernen; Polychromasie nicht besonders stark
4. Gans anämisch	11.7	25.7	3.2	1.8	8.3 12.4	11.4	113	21	In den letzten 6 Tagen 3 Aderlässe von im ganzen 280 ccm Blut; ausgesprochene morpholog. Veränderungen; Polychromasie; reichl. Zellen mit großen rundlichen Kernen; Mitosen
5. Gans, 2 Tagen. einem Aderlaß von 100 ccm	—	—	—	—	5.0 10.4	9.9	58	21	

Die Tabelle III zeigt, daß Vogelerythrocyten sich in bezug auf ihren P-gehalt analog den kernlosen Säugererythrocyten verhalten. Der Gesamt-P nimmt mit steigender Blutverarmung erheblich zu, ebenso auch der Lipoid-P. Wie nicht anders zu erwarten, enthält schon das normale Vogelblut reichlich Nuclein-P und zwar, wie es scheint, konstante Mengen; beim anämischen Tier sind die Werte deutlich höher, und zwar ist die absolute Zunahme von der gleichen Größenordnung wie beim Kaninchen. Um die Genauigkeit der Nuclein-P-bestimmungen zu kontrollieren, habe ich einmal auch die Purinbasen nach Burian und Hall bestimmt. Es ergaben sich auf 8 mg Nuclein-P (abgelesen 15,0 $\frac{n}{2}$ NaOH) — 10,4 mg Purin-N (abgelesen 18,2 $\frac{n}{10}$ H_2SO_4), d. i. 10 Atome Purin-N zu 4 Atomen P, also gerade soviel wie die Buriansche Formel der Nucleinsäure verlangt.

Nach Warburgs[1]) und Onakas[2]) Befunden verbrauchen anämische Vogelblutkörperchen wesentlich mehr Sauerstoff als normale, unter Umständen mehr als das Vierfache der Norm. Ich kann diese Tatsache bestätigen; anfangs nach den ersten Aderlässen steigt der O_2-verbrauch sehr erheblich, um dann auf der Höhe zu bleiben oder wieder abzusinken. Nach meinen Zahlen geht er der Vermehrung des Nuclein-P einigermaßen parallel, ohne daß sich eine strenge Proportionalität der Zunahmen beweisen ließe; die Zahl der Messungen ist zu gering und die Methoden wohl nicht scharf genug, um eine strikte Proportionalität zu sichern oder auszuschließen.

Ich habe ferner versucht, Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, ob die Verteilung der Nucleinsäure zwischen Kern und Protoplasma bei der anämischen Blutzelle sich im Vergleich zur Norm verschiebt. Da die kernlosen Erythrocyten des anämischen Kaninchens, wie oben gezeigt wurde, Nucleinsäure enthalten, so konnte sie sich auch im Protoplasma des Gänseerythrocyten finden. In der Tat ließen sich bei der Hämolyse von Gänseblut kleine Mengen von Nuclein-P darstellen, und zwar sowohl bei Auflösung durch Saponin, als durch dest. Wasser und durch Gefrieren und Auftauen.

Ich ging gewöhnlich so vor, daß eine konzentrierte Suspension von Blutkörperchen in Ringer oder 0.9 proz. NaCl eingefroren und bei 38° wieder aufgetaut wurde. Zu dem dicken Hämolysebrei wurde etwa das doppelte Volumen Ringer oder NaCl-lösung zugesetzt, ordentlich gemischt und dann 1—1 1/2 Stunden scharf zentrifugiert (der unverdünnte Brei ließ

1) Ztschr. für physiol. Chemie, Bd. 69, S. 456.
2) Ztschr. f. physiol. Ch., Bd. 70, S. 435.

sich überhaupt nicht zentrifugieren); danach bestand etwa die obere Hälfte der ganzen Flüssigkeitssäule aus einer tiefroten klaren Flüssigkeit, die abgehoben und nochmals zentrifugiert wurde, bis sie mikroskopisch nicht einen einzigen Kern mehr enthielt. Der größere Teil der klaren Lösung wurde zur Nuclein-P-bestimmung verwandt. — Außerdem habe ich auch untersucht, ob in der Lösung Sauerstoff verbraucht wurde. Die O_2-messungen ergaben kleine Ausschläge von 5—10 mm H_2O in etwa 2 St. (auch wenn steril gearbeitet wurde), ähnlich wie sie schon Warburg [1]) gefunden hat. Aber auch durch 5 Stunden langes Stehen im Thermostaten ließ sich der O_2-verbrauch nicht steigern, es ist also mindestens zweifelhaft, ob es sich um einen vitalen Vorgang handelt.

Einige Beispiele, die das Verhalten der bei Hämolyse frei werdenden Nucleinsäure beleuchten, sind in der folgenden Tabelle IV zusammengestellt.

Tabelle IV. (Hämolyse durch Gefrieren).

	O_2-Verbrauch pro Stunde und 70 mg N in ccm H_2O	Nucl. P im Blute pro 0,35 N	Nucl. P in der kernfreien Hb-Lösung. Abgel. ccm n/2 NaOH	Nucl. P in der kernfreien Hb-Lösung pro 0,35 g N — mg P
1. Normales Gänseblut	36	ca. 9,6 [2])	0,6	0,5
2. Gans leicht anämisch	58	9,9	0,8	0,8
3. Gans stärker anämisch	96	ca. 11,0 [2])	1,0	1,3

Die Werte für den Nuclein-P sind klein, immerhin außerhalb der Fehlergrenzen; sie zeigen, daß bei der Hämolyse des Gänseblutes Nucleinsäure in Lösung geht, obgleich die Kerne mikroskopisch gut erhalten sind, nichts von Zerfall sehen lassen und, wie Warburg [3]) zeigte, und ich bestätigen kann, reichlich O_2 verbrauchen. — Daß diese Nucleinsäure nicht trotzdem aus bei der Hämolyse zerfallenden Zellkernen stammt, kann ich nicht mit Sicherheit ausschließen, halte es aber aus den genannten Gründen für sehr unwahrscheinlich; warum sollten auch bei Hämolyse anämischen Blutes soviel mehr Kerne zerfallen, da ja doch das anämische Blut anscheinend mehr Nucleinsäure in Lösung gibt, wie Tabelle IV zeigt?

Somit ist es als recht wahrscheinlich anzusehen, daß schon der normale Gänseerythrocyt Nucleinsäure im Zelleib in löslicher Form

1) Ztschr. für physiol. Chemie, Bd. 70, S. 421ff.

2) Nicht direkt gemessen, sondern abgeschätzt nach der Größe des O_2-Verbrauches.

3) l. c. Bd. 70.

enthält; der Leib der „anämischen" Blutzellen ist nucleinsäurereicher; doch ist der Unterschied zwischen beiden kaum so groß, daß er die Nucleinsäurevermehrung im anämischen Blut allein decken konnte.

Es sei mir hier eine kleine Interpolation über die Morphologie der anämischen Gänseerythrocyten gestattet.

Der normale „reife" Erythrocyt des Gänsebluts ist bekanntlich elliptisch, der Zelleib scheint homogen und zeigt zu Methylenblau keine oder nur sehr geringe Affinität, der Kern gleicht einer kurzen dicken Zigarre; vollständige Verklumpung des Kernchromatins, wie beim reifen Erythroblasten des Säugers, habe ich nicht gesehen; sondern man erkennt immer eine deutliche Struktur des Kernes, dessen Chromatinmassen von helleren Lücken durchsetzt sind. — Schon im normalen Gänseblut finden sich aber regelmäßig rote Blutzellen in nicht geringer Zahl, die von dem eben charakterisierten Typus mehr oder weniger abweichen. Der Kern ist etwas breiter, nicht mehr stabförmig, sondern dickspindelig oder elliptisch; auch die Ellipse des Zelleibes hat sich wenigstens in einzelnen Exemplaren, der Kreisform etwas genähert, sie ist kürzer und breiter geworden; das Protoplasma zeigt eine deutliche, wenn auch nicht starke Affinität gegen Methylenblau, erscheint aber noch durchaus homogen; seine Hb-Tönung ist im trockenen Präparat (Methylenblaufärbung) meist deutlich schwächer, als die des normalen Erythrocyten.

Schon 2—3 Tage nach dem ersten stärkeren Aderlaß sieht man die eben beschriebenen Formen in größerer Zahl und mit ausgeprägteren Eigentümlichkeiten. Läßt man dem ersten nach 2 Tagen einen zweiten Aderlaß folgen, so stehen die Blutveränderungen bald auf der Höhe. Es finden sich dann gewöhnlich in erheblicher Menge kurzelliptische und runde Formen mit schmalem stark basophilem Protoplasmasaum und fast kreisrunden Kernen, die lymphocytenähnlichen Charakter haben; nicht selten läßt die Methylenblaufärbung im Protoplasma eine feine, anscheinend faserige Struktur erkennen, wovon freilich bei Dunkelfeldbeleuchtung im nativen Präparat nichts zu sehen ist. Das Kernchromatin ist meist in den für den jungen Erythroblasten des Säugers charakteristischen „radiären" Fäden (Pappenheim) angeordnet. Diese Zellen, abgesehen von den extremen Formen mit ganz schmalem Protoplasmasaum, gleichen außerordentlich den Megaloblasten des Menschen, besonders aber denen des Kaninchenblutes, wie ich sie bei experimentellen Anilin- und Pyrodinanämien gesehen und abgebildet habe[1]).

1) Zur Frage der Regeneration der roten Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. Dorpat 1908 (russisch).

Die extremen Formen lassen keine Spur von Hb-färbung im Trockenpräparat erkennen; man könnte daher versucht sein, sie für echte Blutlymphocyten zu halten. Doch spricht, abgesehen von der Kernstruktur und Dichte und anderen morphologischen Unterschieden, auch der Umstand gegen eine solche Deutung, daß sich zuweilen Mitosen solcher Zellen im anämischen Gänseblut finden, und, daß bei Anämien die Blutlymphocyten anfangen sollten sich zu teilen, widerspräche doch sehr aller Erfahrung. Außerdem sieht man stets fließende Übergänge zwischen diesen Extremen und normalen Erythrocyten. — Ganz analoge lymphocytenähnliche Zellen treten auch bei schwer anämischen Kaninchen auf; ich glaube daher nicht fehlzugehen mit der Annahme, daß es sich hier wie dort um Hb-arme jugendliche Vorstufen der roten Blutzellen handelt.

Bemerken will ich noch, daß diese Atypie des Blutbildes keineswegs immer in gleichem Maße ausgeprägt ist. Zuweilen findet man trotz ausgesprochener Anämie nur wenige atypische Formen, dafür aber zahlreiche mit basophilem Protoplasma.

Mutatis mutandis ähnliche Jugendformen der Erythrocyten sah Kasarinoff[1]) im Blute von Tauben und Hühnern, die durch Blutgifte anämisch gemacht worden waren.

Spindelzellen, wie sie von Luzet[2]) und Heinz[3]) im regenerierenden Vogelblut beschrieben wurden, sind mir nicht aufgefallen.

III. Folgerungen.

Das anämische Blut zeigt also wie wir sahen, in seiner chemischen Zusammensetzung gegenüber dem normalen, deutliche quantitative Unterschiede. Es fragt sich aber, ob diese ohne weiteres als Regenerationserscheinungen zu deuten sind. Sehen wir vom Serum ab, so ist die Deutung als „regenerativ" für die Blutungsanämien sicher statthaft, denn hier handelt es sich doch direkt um den Ersatz verloren gegangener Teile. Dagegen kommt es bei Giftanämien zu Blutzerfall im Körper und ein solcher Zerfall könnte auch ohne alle Regeneration den Chemismus des Blutes verändern. Doch die in meinen Versuchen beobachteten Eigentümlichkeiten waren gleichsinnig bei hämorrhagischen und hämolytischen Anämien, dürfen daher wohl bei beiden als durch verstärkte Blutregeneration bedingte aufzufassen sein.

1) „Experimentelle Blutuntersuchungen bei Vögeln." Fol. haematol. Bd. 10, Archiv, S. 391.

2) Arch. de Physiologie 1891, Bd. 3.

3) Zieglers Beiträge für path. Anat. Bd. 29, S. 299.

Wir können also sagen: die roten Blutkörperchen von Kaninchen und Gänsen sind bei verstärkter Blutregeneration P-reicher, sie enthalten mehr Phosphatide (ätherlöslichen P) und mehr Nucleinsäure als in der Norm, und zwar, so weit sich das beurteilen läßt, im allgemeinen um so mehr, je lebhafter die Regenerationsvorgänge.

Dazu kommt noch die schon bekannte Tatsache, daß solches Blut sehr viel mehr O_2 verbraucht, also einen intensiveren oxydativen Stoffwechsel hat (Morawitz[1]), Warburg[2]), Itami[3]), Onaka[4]). Da endlich morphologisch in solchem regenerierenden Blut Elemente erscheinen, die normalerweise nur in den blutbildenden Organen sitzen, also sichere Jugendformen, so dürfen wir wahrscheinlich die genannten Kriterien, vermehrten Nucleinsäure- und Phosphatidgehalt — für die Atmung haben es Warburg[5]) und Morawitz[1]) schon getan — als charakteristisch für die Jugendlichkeit, die Unreife der roten Blutzellen ansehen

Praktisch wichtig wäre es, wenn sich eins dieser Kriterien als brauchbarer Maßstab für die Regeneration des Blutes erwiese. — Morawitz[6]) und Itami[7]) haben den Sauerstoffverbrauch in diesem Sinne als Maß benuzt. Ich glaube, daß man mit ähnlicher Berechtigung den Gehalt an Nucleinsäure[8]) vielleicht auch an Phosphatiden anwenden könnte. Man behalte nur immer vor Augen, was man damit mißt: es ist nämlich keineswegs ohne weiteres die Größe der Regeneration, sonders allenfalls die Geschwindigkeit, wie durch folgende Überlegung erhellt. Normale Säugererythrocyten haben keinen meßbaren O_2-verbrauch und nur sehr wenig Nucleinsäure. Solange also nur reife Blutzellen aus den blutbildenden Organen in die Zirkulation kommen — sei es auch in doppelter oder dreifacher Menge — so erhält man keinen Ausschlag; wenn beispielsweise alles Fettmark allmählich metaplasierte und zu blutbildendem würde und dabei, ähnlich wie das Knochenmark unter normalen Verhältnissen, relativ reife Elemente in die Blutbahn einschwemmte, so würde die Gesamtregeneration wesentlich größer sein, ohne daß der O_2-verbrauch oder die Nucleinsäure vermehrt wären.

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 60, S. 298.
2) Ztschr. für physiol. Chemie. Bd. 69, S. 452.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 62, S. 93.
4) Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 70, S. 433.
5) Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 59, S. 112.
6) „Über Blutregeneration bei Anämien." Verh. des 27. Kongr. f. inn. Med. 1910, S. 449.
7) l. c.
8) Beim Vogelblut natürlich abzüglich der normalen Mengen.

Umgekehrt, wenn ein beschränkter Bezirk des blutbildenden Gewebes überstürzt unreife, stark atmende Zellen der Blutbahn übergäbe, so brauchte der tatsächliche Effekt der Regeneration, also die Menge der neugebildeten Zellen nicht bedeutend vergrößert zu sein, und doch würde das Blut O_2 verbrauchen und reich an Nucleinsäure sein.

Wir messen also tatsächlich nicht die Größe der Regeneration, sondern die Menge der produzierten unreifen Elemente und den Grad ihrer Unreife. — Wie weit sich diese beiden Größen praktisch decken, ist eine andere Frage.

Zusammenfassung.

1. Im Blut anämischer Kaninchen und Gänse finden sich charakteristische Veränderungen der phosphorhaltigen Bestandteile, die wohl als Regenerationserscheinungen zu deuten sind.

2. Im Kaninchenserum ist der mit Alkoholäther extrahierbare P vermehrt.

3. Die roten Blutkörperchen, anämisches Kaninchen, sind reicher an ätherlöslichem P (Phosphatiden) als die normalen.

4. In normalen Kaninchenerythrocyten ist nur sehr wenig Nucleinsäure nachweisbar, reichlich dagegen in den anämischen. Ebenso ist der Nucleinsäuregehalt des anämischen Gänseblutes wesentlich vermehrt.

5. Das Protoplasma der Gänseerythrocyten enthält wahrscheinlich etwas Nucleinsäure, die bei der Hämolyse in Lösung geht.

6. Vermehrter Gehalt an Nucleinsäure und Phosphatiden sind offenbar als Kriterien der Jugendlichkeit roter Blutkörperchen aufzufassen.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.
Direktor: Prof. Dr. A. Gürber.

Uber den Gasstoffwechsel im anaphylaktischen Shock.

Von

Dr. **Fritz Loening,**
Assistent an der med. Poliklinik.

Auf die parenterale Zufuhr von noch unverändertem artfremdem Eiweiß antwortet der im N-Gleichgewicht befindliche Warmblüterorganismus — ganz ebenso wie nach einmalig vermehrter Zufuhr von Nahrungseiweiß per os — mit einer Steigerung seiner N-Ausscheidungen [1]). Im einen wie im anderen Falle läßt sich aus einer solchen, quantitativ der N-Zufuhr annähernd entsprechenden Vermehrung des Harnstickstoffes ohne weiteres schließen, daß der lebende Organismus das ihm zugeführte Eiweiß alsbald anzugreifen und umzusetzen imstande gewesen ist. Und weiter scheint sich zu ergeben, daß gerade die N-haltigen Bestandteile jener Eiweißmoleküle so lebhaft von ihm in den allgemeinen Zellstoffwechsel dabei mit einbezogen worden sind, daß eben diese selben Mengen N schon nach kurzer Zeit in Form harnfähiger, nicht weiter verwendbarer Abbauprodukte bereits wieder von ihm ausgeschieden werden konnten.

Es wäre jedoch nicht anzuerkennen, wollte man auf die prinzipielle Gleichartigkeit des Eiweißabbaues in beiden Fällen nunmehr weiterhin folgern, in dem Sinne etwa, daß das „parenteral" — unter

1) Über die Verwertung von parenteral zugeführtem Eiweiß unterrichten die Arbeiten von W. Friedemann und Isaak, Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. I, S. 513 (1905); Bd. III, S. 209 (1906); Bd. IV, S. 830 (1907). Ernst Heilner, Ztschr. f. Biol., Bd. 50, S. 26 (1907), Bd. 52 (1908). Felix Lommel, Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 58, S. 50 (1907). Leonor Michaelis und Peter Rona, Pflügers Archiv, Bd. 121, S. 163 (1908); Bd. 123, S. 406 (1908). W. Cramer, Journal of physiol. Vol. 37, S. 146 (1908).

Umgehung des Magendarmkanales und seiner proteolytischen Fermente — in die Blutbahn gelangte Eiweiß ganz in derselben Weise dort weitgehend gespalten, assimiliert und intrazellulär schließlich verwertet (verbrannt) werden müßte, wie das auf natürlichem Wege in den Körper gelangte Nahrungseiweiß: daß es jenem wirklich gleichwertig, de facto es auch ersetzen könnte.

Das Hineingelangen von körperfremdem unverändertem Eiweiß in die Blutbahn eines Tieres kann keineswegs als ein für den betreffenden Organismus ganz gleichgültiger Vorgang angesehen werden. Mehr und mehr hat man gerade auch in neuerer Zeit, jener durch die parenterale Eiweißeinverleibung stets bewirkten spezifischen „Umstimmung" des Organismus Rechnung zu tragen gelernt, die im Falle der Reïnjektion dieser selben Eiweißart nach Ablauf einer gewissen Zwischenzeit zu einem wesentlich veränderten Verhalten des Tierkörpers eben diesem Eiweiß gegenüber (Allergie nach v. Pirquet) Veranlassung geben, auch klinisch so mehr minder deutlich in Erscheinung treten kann.

Bezüglich der Inangriffnahme des artfremden Eiweißes durch den damit schon einmal „vorbehandelten" Organismus schien aus den einschlägigen Arbeiten von Friedemann und Isaak[1]) soviel hervorzugehen, daß das Abbau- und Umsetzungsvermögen der betreffenden Ziegen oder Hunde durch eine solche Vorbehandlung ersichtlich gesteigert werden, die N-Ausscheidung eine dementsprechende Beschleunigung erfahren kann. Lommel[2]) hatte dahingegen an seinen mit Caseinalbuminat vorbehandelten Hunden nur stärkere Schwankungen in der N-Ausfuhrkurve (bei gleichzeitigen schweren Krankheitserscheinungen) nach intravenöser Reïnjektion beobachten können, — wobei indessen jenen Schwankungen des Ausscheidungsvermögens auch ebensolche des Abbauvermögens nicht unbedingt immer parallel zu gehen brauchten. Daß in der Tat ein dem Eiweiß der Vorbehandlung gegenüber spezifisch gesteigertes Abbauvermögen die Regel hier bildet, für das Serum vorbehandelter Tiere bis zu einem gewissen Grade sogar kennzeichnend ist, scheint nach neueren Versuchen von H. Pfeiffer und S. Mita, die sich auch in vitro von jenem Verhalten stets überzeugen konnten[3]) sichergestellt zu sein. Jene schweren Vergiftungserscheinungen aber, die unter dem Namen der Anaphylaxie so häufig bei jenen Reïnjek-

1) l. c. Vergleiche auch F. Kraus in v. Noordens Handb. der Path. des Stoffw., Bd. I (1906) S. 584 f.

2) l. c. S. 73.

3) Ztschr. f. Immunitätsforschung und exp. Therap. Orig. Bd. VI (1910) S. 18.

tionen mitbeobachtet und beschrieben worden sind, können demgegenüber etwas anderes nicht beweisen, als daß jener beschleunigte Abbau des parenteral zugeführten Eiweißes eben doch zu Störungen in dem allgemeinen Stoffwechsel Veranlassung gibt, mit Schädigungen verbunden ist, daß er eben kein physiologischer ist[1]).

Ursache und Wesen der anaphylaktischen Vergiftung sind bis in die letzte Zeit hinein Gegenstand vielfacher Untersuchungen gewesen. Prädisponierendes wie auch schädigendes Moment liegen in diesem Falle besonders klar zutage. Rein symptomatologisch bietet andererseits das Krankheitsbild bei aller Einfachheit der ätiologischen Vorbedingungen gleichwohl eine solche Mannigfaltigkeit dar, daß das lebhafte seitens der Kliniker wie Experimentalpathologen diesem Gegenstande seither entgegengebrachte Interesse unter diesen Umständen sehr wohl verständlich erscheint. Unter den klinischen Symptomen, als deren wesentlichste eine auffallende Temperaturabnahme und (peripher bedingte) Blutdrucksenkung, gewisse „nervöse", respiratorische und intestinale Störungen, eine deutliche Leukopenie, verringerte Blutgerinnungsfähigkeit und Complementverarmung hier genannt sein mögen, hat die von H. Pfeiffer als brauchbares Kriterium zuerst erkannte Schädigung in dem Wärmehaushalte der erkrankten Tiere, der „anaphylaktische Temperatursturz", seither eine wichtige Rolle gespielt.

Gleichwie bei der Erklärung des menschlichen Fiebers und Collapses wird man auch in diesem Falle bei Störungen in der Wärmeregulation in erster Linie an Stoffwechselstörungen denken, sie damit in ursächlichen Zusammenhang bringen wollen. Die Frage, ob hier in der Tat ein Versagen der Wärmeproduktion primär mit im Spiele, oder ob es vielmehr nicht nur eine abnorm gesteigerte Wärmeabgabe ist, die der Hypothermie in der Hauptsache zugrunde liegt, ist einer genaueren Nachprüfung bislang noch nicht unterzogen worden. A priori scheint man mit beiden Möglichkeiten hier rechnen zu müssen.

Zunächst wären Schwankungen in der Wärmeproduktion im Anschluß an die Einverleibung körperfremden Eiweißes oder eiweißähnlicher Substanzen, wie wir dies von der Fieberlehre her wissen, durchaus nichts Ungewöhnliches: Fieber sowohl mit ver-

1) Vgl. auch Lommel l. c. S. 71 „Der Mechanismus des Abbaues artfremden Eiweißes durch die Körperzellen ist von dem normalen Abbau des durch den Darm aufgenommenen Eiweißes verschieden, ihm physiologisch nicht gleichwertig."

mehrter Wärmebildung, wie auch Collapszustände mit Verringerung derselben können die Folge sein. Beides „liegt ja bekanntlich sehr nahe beieinander", und es ist lediglich die Größe der einverleibten Dosis, verglichen mit der Widerstandskraft des betreffenden Tieres, die darüber entscheidet, ob das eine oder das andere in Erscheinung tritt [1]).

Auf der anderen Seite erfordert es die Kenntnis der für das Vergiftungsbild jedes längerdauernden anaphylaktischen Shocks so bezeichnenden peripheren Gefäßerschlaffung und Blutdrucksenkung (Biedl u. Kraus), daß auch diese bei der Erklärung jener Hypothermie mit Berücksichtigung findet. Daß eine periphere Vasodilatation dieser Art zu vermehrter Hautdurchblutung und diese ihrerseits wieder zu einer erhöhten Wärmeabgabe Veranlassung geben kann, wird sich von vornherein nicht von der Hand weisen lassen; und so käme denn als weitere, wenn nicht ausschließliche Ursache für den „anaphylaktischen Temperatursturz" auch eine gesteigerte Wärmeabgabe hier noch in Betracht.

Regelmäßig wiederkehrende Störungen in dem Wärmebildungsvermögen oder, — da ja überall nur Verbrennungsprozesse als Quelle der tierischen Wärme in Frage kommen —, ebensolche in der Verbrennungsenergie wären aber für die ganze Auffassung des Wesens der anaphylaktische Shockwirkung von ungleich größerer Bedeutung als nur solche in der Wärmeabgabe allein. Welcher Art diese Abweichungen sind, ob sie regelmäßig auftreten und in welchem Maße sie an jenem Abfall der Körpertemperatur stets beteiligt sind, darüber ließ sich eine Entscheidung nur mit Hilfe der physiologischen Methodik erhoffen; und da kalorimetrische Meßapparate fürs erste noch nicht zu Gebote standen, so schien eine genauere Prüfung des respiratorischen Stoffwechsels im Stadium des anaphylaktischen Shocks zunächst wünschenswert und — im Hinblick auf die oben erwähnten Abweichungen des parenteralen Eiweißstoffwechsels im Falle der Reïnjektion — von besonderem Interesse zu sein. Über die Ergebnisse derartiger im Marburger Pharmakologischen Institute unlängst vorgenommener Untersuchungen hier zu berichten, soll Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein.

Methodik.

Nur bei allmählicher Resorption des reinjizierten Antigens, nicht aber in allen jenen Fällen von plötzlicher Überschwemmung der Blutbahn mit nachfolgendem „blitzartigem" Tode gelingt es bekanntlich,

1) Näheres siehe bei L. Krehl und M. Matthes, Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 38 (1897), S. 284.

einen anaphylaktischen Shock von längerer Dauer mit typischem Temperaturabfall, auszulösen. Daher wurde denn auch in der Mehrzahl der hier angestellten Stoffwechselversuche, die als solche eine längere Beobachtungsdauer ja schon immer voraussetzen mußten, dem von R. Pfeiffer und L. Mita bereits angewandten Verfahren der intraperitonealen Reïnjektin jedem anderen gegenüber der Vorzug gegeben. Jede etwaige „nichtspezifische" (toxische) Nebenwirkung des einzuspritzenden Serums konnte dabei dem Vorgange der beiden Autoren gemäß durch vorherige Inaktivierung[1]) nach Möglichkeit ausgeschaltet werden; das derart inaktivierte Serum wurde dann meist in körperwarmen Zustande injiziert. Als Versuchstiere kamen sensibilisierte ausgewachsene Meerschweinchen und Kaninchen in Betracht, die, um gleichmäßigere Ergebnisse zu erzielen, zumeist 24 bis 48 Stunden vor Beginn des Versuches schon hatten hungern müssen.

Für die eigentlichen Untersuchungen, die eine möglichst genaue Bestimmung der ausgeschiedenen CO_2- und eingeatmeten O_2-Mengen vor und nach der entscheidenden Reinjektion anzustreben hatten, erwies sich der von Haldane[2]) und Gürber angegebene, dem Prinzip von Pettenkofer und Voit im allgemeinen sich nähernde Respirationsapparat als recht wohl geeignet. Über seine Anwendungsweise läßt sich am besten mit den Worten Gürbers[3]) und unter teilweiser Anlehnung an eine von v. Frey[4]) gegebene Schilderung das Folgende kurz sagen:

„Es werden hierbei Kohlensäure- und Wasserausscheidung direkt durch Wägung bestimmt, die Sauerstoffaufnahme aber indirekt nach dem bekannten Prinzipe, daß sich das Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes aus der Differenz zwischen den abgegebenen Gasmengen und dem Gewichtsverlust des Versuchstieres berechnen läßt. Das Tier atmet in einem luftdicht schließenden, mit einem Glasdeckel versehenen Blechkasten, durch den ein Strom trockener, kohlensäurefreier Luft mittelst einer elektrisch betriebenen (oder Wasserstrahl-) Pumpe aspiriert wird. Zur Ermöglichung einer gleichmäßigen Ventilation ist in den Luftstrom eine fein regulierte Gasuhr eingeschaltet. Das Tier gibt an den Luftstrom Wasser und Kohlensäure ab, deren Messung dadurch ermöglicht wird, daß die Luft vor ihrem

1) Ausführlichere Angaben über die Technik der Reïnjektion finden sich in dem bekannten Buche von H. Pfeiffer „Das Problem der Eiweißanaphylaxie usw." Festschrift der k. k. Karl-Franzens-Universität in Graz für das Schuljahr 1909/10 aus Anlaß der jährlichen Feier ihrer Vervollständigung. Jena, Gustav Fischer 1910, S. 63f.

2) Journal of Physiology 13 (1892), 419; 15 (1893), 449.

3) Sitzungsberichte der Würzburger Physik.-Mediz. Gesellschaft 1892 8. Sitzung vom 7. Mai 1892.

4) Vorlesungen über Physiologie, Berlin, J. Springer 1904, S. 124f. Daselbst auch eine erläuternde Abbildung.

Eintritt in den Kasten von diesen beiden Gasen befreit wird. Zu diesem Ende wird sie zuerst in ein U-Rohr geleitet, in dem sich mit Schwefelsäure getränkte Bimssteinstückchen befinden. Hier wird der Wasserdampf absorbiert. Die Luft geht sodann durch ein zweites, mit mittelfein gekörntem, schwachfeuchtem Natronkalk beschicktes Rohr, wobei sie ihre Kohlensäure abgibt. Da der Natronkalk leicht Feuchtigkeit abgibt, so ist nach jedem solchen Rohr nochmals eine (dritte) Röhre mit Schwefelsäure-Bimsstein eingeschaltet, die dann mit dem Natronkalkrohr zusammen gewogen werden muß. Die Luft tritt also trocken und kohlensäurefrei in den Kasten ein und verläßt denselben angewärmt, feucht und kohlensäurehaltig. Sie tritt dann durch eine der eben beschriebenen völlig gleiche Absorptionsvorrichtung, in der ihr der Wasserdampf und die Kohlensäure wieder entzogen werden. Aus der Gewichtszunahme der Absorptionsröhren werden die abgegebenen Mengen der beiden Gase bestimmt. Einen ganz besonderen Vorteil bietet die Methode darin, daß das Versuchstier in und mit der geschlossenen Respirationskammer gewogen werden kann. Damit lassen sich jene Fehler vermeiden, die sonst bei Wägung des Tieres auf freier Wage notwendig auftreten müssen, was für die Sauerstoffbestimmung, wie leicht ersichtlich, von größter Bedeutung ist.“ — Zur Wägung des Tieres samt Kammer und der Absorptionsgefäße diente eine Wage von zehn Kilo Tragkraft und einer Empfindlichkeit von nahezu $^1/_{500\,000}$ der mittleren Belastung. Die Ventilationsgröße betrug 4—5 lit. in der Minute.

Im allgemeinen wurde an einer zweistündigen Dauer jedes Einzelversuches festgehalten, eine öftere Unterbrechung nicht für rätlich erachtet. So wünschenswert dies hinsichtlich der Genauigkeit der Ergebnisse an sich war, so hatte dies wiederum doch den Nachteil zur Folge, daß die Temperaturmessungen nur relativ selten, eben nur in den Zwischenpausen, vorgenommen werden konnten. Auch ließ es sich nicht vermeiden, daß die Wägungen durch das jedesmalige Öffnen und Wiederschließen des Kastens bei der Temperaturkontrolle eine oftmals recht unliebsame Verzögerung erfuhren. Die rektalen Temperaturmessungen selbst waren, sofern auf ein genügend tiefes Eingehen des Thermometers (5—6 cm bei Kaninchen) dabei geachtet wurde, mit keinerlei Schwierigkeiten verbunden. —

In einigen Fällen war der Versuch gemacht worden, den parallel mit der Wärmestörung verlaufenden schweren Krankheitserscheinungen durch Glühlichtbäder entgegenzuwirken. Es war dies dann jedesmal in der Erwartung geschehen, daß ein solcher die Eigenwärme, und mit ihr natürlich auch den Stoffwechsel (die Wärmeproduktion) gleichzeitig erhöhender Eingriff von außen den Krankheitsverlauf etwa milder gestalten, ihn günstig beeinflussen mochte. Die in dieser Hinsicht erzielten Erfolge waren indes nur schwer richtig einzuschätzen, — bei dem Fehlen jedwedes Maßstabes nicht im eigentlichen Sinne eben stets beweisend.

A. Versuche an unvorbehandelten Tieren.

Versuch I.

Schwarzes Meerschwein, männlich, 479 g. Unvorbehandelt. 2 mal 24 Stunden nüchtern.

Nummer des Einzelversuches	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust von Tier + Kasten in g	Bemerkungen
a.	10 54 bis 12 54	37,7	2,03	1,91	1,81	0,76	2,13	
	1 10	Das Tier erhält 2 ccm inakt. Pferdeserum — nicht vorgewärmt — intraperitoneal injiziert						
b.	1 21 bis 3 21	36,8	1,65	1,91	1,81	0,76	1,75	Keinerlei klinische Erscheinungen. Tier bleibt lebhaft, reagiert sofort beim Hinzutreten zum Kasten
c.	3 47 bis 5 47	37,7	1,39	1,84	1,81	0,74	1,42	„

Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffverbrauch sind hier auffallend konstant geblieben; irgend ein Einfluß des injizierten Pferdeserums ließ sich nicht erkennen. Die Körpertemperatur war am Ende des 2ten Versuches (b) ein wenig gesunken.

Versuch II.

Meerschwein Nr. 15, weiblich, 373 g. Unvorbehandelt. 24 Stund. nüchtern.

Nummer des Einzelversuches	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust von Tier + Kasten in g	Bemerkungen
a.	8 52 bis 10 52	37,6	2,24	1,77	1,59	0,80	2,42	
	11 16	Injektion von 2,5 ccm Pferdeserum intrap.						
b.	11 26 bis 1 26	37,7	2,05	1,78	1,48	0,87	2,35	Keine klinischen Erscheinungen
c.	1 49 bis 3 49	37,7	1,89	1,69	1,46	0,84	2,12	„

Versuch III.

Meerschwein Nr. 12, weiblich, 333,5 g. Unvorbehandelt.
Nur 6 Stunden nüchtern.

Nummer des Einzelversuches	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust von Tier + Kasten in g	Bemerkungen
a.	12 37 bis 2 37		2,32	1,70	1,51	0,81	2,51	
	3 00	36,6	Injektion von 3 ccm Pferdeserum (inakt.) intraperit.					
b.	3 19 bis 5 19	37,3	2,11	1,76	1,62	0,78	2,25	Keine klinischen Erscheinungen
c.	5 41 bis 7 41	36,8	1,67	1,41	1,33	0,77	1,75	„

Wir beobachten hier im unmittelbaren Anschluß an die Injektion von 3 ccm Pferdeserum ein deutliches, wenn auch nur unbedeutendes Ansteigen und Wiederabfallen der Körpertemperatur, dem auch ein Anwachsen und Sinken der Gaswechselgröße entspricht. Klinische Erscheinungen waren auch hier nicht zu bemerken gewesen.

Im allgemeinen läßt sich also sagen, daß bei unvorbehandelten gesunden Tieren die hier verwandten Serummengen nicht imstande waren, irgendwie erhebliche Schwankungen in der Körpertemperatur oder solche in der Gaswechselkurve hervorzurufen. Traten Abweichungen dennoch hier in Erscheinung, so konnten sie nur im Sinne einer Steigerung, nicht aber als durch ein Versagen der wärmebildenden Prozesse bewirkt aufgefaßt werden.

Ganz das gleiche Verhalten traf nun weiterhin auch auf solche Tiere zu, die entweder nur unzureichend vorbehandelt, oder unter ungenauer Innehaltung der wünschenswerten Zwischenpausen reinjiziert worden waren und Überempfindlichkeitserscheinungen zu dem Zeitpunkte der Reïnjektion daher noch nicht aufweisen konnten. Besonders an Kaninchen, die ja bekanntlich viel schwerer in einen Zustand wirklicher Anaphylaxie zu versetzen sind, als das so leicht stets zu sensibilisierende Meerschweinchen, hatte man Gelegenheit, dies oft zu beobachten.

B. Versuche an zwar vorbehandelten, zur Zeit der Reïnjektion aber noch nicht überempfindlich gewordenen Tieren.

Versuch IV.

Meerschwein Nr. 5, weiblich, 354,5 g. 24 Stunden nüchtern.

Vorbehandlung am 15. II. 1911: Injektion von 0,01 ccm Pferdeserum (subkut.) In den ersten 8 Tagen danach täglich ein $^1/_2$—1 stündiges Glühlichtbad von 45—50° C.

Reïnjektion und Stoffwechselversuch erst am 23. III. 1911.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	8 43 bis 10 43		2,29	1,90	1,58	0,87	2,61	—
	11 10	38,1	Injektion von 2 ccm Pferdeserum intrap.					
b.	11 31 bis 1 31	39,4	2,26	1,89	1,56	0,87	2,59	Anfangs Juckreiz, Putzen Kauen. Späterhin auch gekrümmte Haltung, jedoch keine Apathie: bleibt lebhaft, reagiert stets beim Hinzutreten zum Kasten!
c.	1 56 bis 3 56	38,1	2,36	1,79	1,53	0,85	2,62	—
	3 56		Munter und freßlustig: erhält ein Kohlblatt. Es wird daran noch ein Versuch angeschlossen.					
d.	4 30 bis 6 30	38,0	2,60	1,96	1,56	0,91	3,00	Tier bleibt munter; am Ende des Versuches wieder freßlustig

Das Tier zeigte alsbald nach der Reinjektion (Periode b) Andeutungen von Überempfindlichkeit, jedoch keine schwereren Krankheitserscheinungen. Körpertemperatur und Gaswechsel ließen dementsprechend nennenswerte Abweichungen nicht erkennen. Am Ende des Versuches b zeigte sich die Eigenwärme um 1,3° C gegen vordem erhöht.

Ein ähnliches Verhalten boten zwei weitere, chronisch tuberkulosekranke (mit $^1/_{100000}$ ccm Bovovaccin-Emulsion geimpfte) Meerschweine dar, die ebenfalls sehr spät — 44 bzw. 45 Tage nach der Sensibilisierung mit Pferdeserum — erst reinjiziert, nur eben angedeutete anaphylaktische Symptome aufwiesen: anfängliches Putzen, Kauen, späterhin kurze Zeit Igelstellung, sehr bald danach aber wieder ganz normales Verhalten. Nach der Injektion auch hier wieder eine Neigung zu leichter Erhöhung der Körpertemperatur, etwas erhöhte CO_2- und O_2-Zahlen, durchaus kein Sinken der Eigenwärme.

Versuchsreihe V.

Kaninchen Nr. 1, männlich, 1920 g. Erhielt am 18. I. 1911 1 ccm Pferdeserum subkutan injiziert.

I. Reïnjektion am 7. II. 1911: 10 ccm Pferdeserum ip. Das Tier war nicht nüchtern, wiegt 1930 g.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	10 10 bis 12 10		4,98	5,19	3,81	0,98	6,36	
	1 35	37,8	Injektion von 10 ccm Pferdeserum intrap. Hat in der Zwischenzeit etwas zum Fressen erhalten.					
b.	1 43 bis 3 43	38,2	7,46	5,72	4,47	0,93	8,71	Keine Krankheitserscheinungen

Bei Meerschweinchen hatte man öfters den Eindruck gehabt, als ob bei gefülltem Magen die Anaphylaxieerscheinungen stärker ausgeprochen seien als im nüchternen Zustande. Mit Rücksicht darauf war hier davon Abstand genommen worden, das Tier vorher hungern zu lassen; auch kurz vor der Reinjektion hatte es nochmals Kohlblätter erhalten, sodaß die danach zu beobachtende Steigerung in den Gaswechselzahlen an sich zu erwarten, erklärlich war. Trotz Fütterung war jedoch ein Shock nicht eingetreten, das Tier bot — gleich drei anderen, ebenfalls in derselben Weise vorbehandelten, drei Wochen später reinjizierten Schwestertieren — noch keinerlei Zeichen von Überempfindlichkeit dar.

II. Reïnjektion am 29. III. 1911: 20 ccm Pferdeserum ip. Das Tier ist seit 24 Stunden nüchtern, wiegt 1844 g.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2 Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	8 14 bis 10 14		2,37	3,14	2,77	0,82	2,74	
	10 35	36,8	Injektion von 20 ccm Pferdeserum intrap.					
b.	10 47 bis 12 47	38,8	3,52	3,65	3,37	0,78	3,80	Tier wird bald nach der Injektion sehr unruhig, liegt dann kurze Zeit wie gelähmt, mit kleinen Augen am Boden des Kastens, richtet sich jedoch bald danach (11 03) wieder auf
c.	1 17 bis 3 17	37,5	3,10	3,65	3,22	0,82	3,53	Keine klinischen Erscheinungen.
d.	3 51 bis 5 51	38,1	3,60	3,85	3,44	0,81	4,01	Tier ist nach Beendigung d. Versuchs wieder munter und freßlustig

Klinisch bot das Tier diesmal zweifellos ein verändertes — allergisches — Verhalten dar. Die Erscheinungen — zunächst Unruhe, dann Müdigkeit — waren jedoch längst nicht so ausgesprochen wie in anderen Fällen und waren vor allem nur von sehr kurzer Dauer. Auch in dem Verhalten der Temperatur wie des Gasstoffwechsels kam die Allergie, wie es schien, zum Ausdruck: wiederum aber nicht in einem Abfall, sondern in einer deutlichen Steigerung von beiden, die auch weiterhin anhielt, nachdem sich die anfängliche Muskelunruhe gegeben hatte.

III. Reïnjektion am 14. V. 1911: 10 ccm Pferdeserum intravenös. (Vordem ca. 50 ccm nicht vorgewärmte Ringerlösung intraperitoneal, um eine hinreichende Menge Harn zu erhalten). Das Tier ist seit 2 mal 24 Stunden nüchtern. Gewicht: 1803 g.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	9 36 bis 11 36		3,82	2,88	2,68	0,77	4,02	—
	12 20	38,1	Ca. 50 ccm Ringerlösung ip.; 10 ccm Pferdeserum intraven.					
b.	12 30 bis 2 30	38,5	5,84	3,56	3,06	0,84	6,34	Keine klinischen Erscheinungen. Nach dem Versuch munter und freßlustig

Dieser letzte Versuch, der der gleichzeitig injizierten — nicht vorgewärmten — Ringerlösung wegen vielleicht nicht ganz eindeutig ist, zeigte nur, daß das dreifach vorbehandelte Tier sich zu jenem Zeitpunkte noch nicht als überempfindlich erwies. CO_2-Ausscheidung wie O_2-Aufnahme ließen während der Periode b ganz unverkennbar eine Steigerung erkennen; die nach Abschluß dieser Periode geprüfte Körpertemperatur zeigte sich jedoch kaum erhöht.

IV. Reïnjektion am 28. V. 1911: 45 ccm Pferdeserum intraperitoneal. Das Tier ist seit 2 mal 24 Stunden nüchtern; es ist in der letzten Zeit stark abgemagert und wiegt nur 1785 g.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	8 50 bis 10 50		4,36	3,15	2,71	0,84	4,80	
	11 25	38,2	Injektion von 45 ccm Pferdeserum intrap.					
b.	11 33 bis 1 33	37,7	6,30	3,31	2,96	0,81	6,65	Tier zuerst unruhig, macht dann eine zeitlang kleine Augen, bleibt aber dauernd regsam u. reagiert stets beim Klopfen an den Kasten
c.	1 59 bis 3 59	38,6	6,21	3,71	3,18	0,72	6,74	Nach dem Versuch munter und freßlustig

Auch hier wiederum dasselbe Bild: keine klinisch zurzeit nachweisbare Überempfindlichkeit, kein Temperatursturz und keine anaphylaktischen Krankheitserscheinungen. Wohl aber läßt der Gasstoffwechsel eine leichte, und zwar länger anhaltende Steigerung erkennen[1]).

C. Versuche an überempfindlichen Tieren.

In keinem der nunmehr folgenden Versuche war die auf Erzielung einer deutlichen Überempfindlichkeit gerichtete Vorbehandlung ganz erfolglos geblieben; in keinem wurde das für ihren Eintritt vor allem so bezeichnende Moment der Temperatursenkung jemals vermißt.

1) Anmerk. bei der Korrektur: Eine abermalige Reïnjektion von 45 ccm Pferde-Serum bei demselben Tiere nach Ablauf von 10 Wochen (am 6. VIII. 11) führte wiederum keinen deutlichen Shock herbei. Die 8 Tage später (am 13. VIII. 11) vorgenommene VI. Reïnjektion von 50 ccm Pferde-Serum löste dahingegen sofort schwerste Krankheitserscheinungen (Krämpfe, Tachypnoe; späterhin müde, kraftlose Haltung mit nach oben gewandtem Kopfe) aus und hatte schon 1 1/2 Stunden danach den Tod des Tieres zur Folge. Gleichzeitig mit einem deutlichen Sinken der Körpertemperatur (von 38.6 ° auf 36.0 °) konnte diesmal eine bemerkenswerte Minderung der Gaswechselgröße festgestellt werden.

Über den Grad dieser Senkung, ihre absolute Größe, vermochten die nur auf die Zwischenpausen zwischen je zwei Stunden beschränkten, insofern also recht lückenhaften Messungen irgendwelche sicheren Schlüsse natürlich nicht zuzulassen. Richtung und Ablauf jener Wärmestörung ließen die einmal gewonnenen Zahlen jedoch immer erkennen, auch boten sie zu Vergleichen immerhin Anhaltspunkte dar. Während der Versuche VI bis VIII, die zur vorläufigen Orientierung seinerzeit dienen sollten, daher denn auch als erste hier mit besprochen werden mögen[1]), war von einer genaueren (thermometrischen) Feststellung der jedesmaligen Temperaturabnahme vorderhand noch Abstand genommen worden. Dennoch mögen sie hier folgen, da ihr Verlauf, auch ungeachtet des Fehlens ergänzender Temperaturangaben, in bezug auf alles Wesentliche doch schon recht kennzeichnend ist.

Versuch VI.

Meerschwein Nr. 9081, weiblich, 260 g. Nur 6 Stunden nüchtern.
Vorbehandlung am 28. XI. und 23. XII. 1910 mit je 0,05—0,1 ccm Diphtherieimmunserum vom Schaf.
Reïnjektion und Gaswechselbestimmung am 6. I. 1911.

Periode	Zeit Uhr	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechn.)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	12 00 bis 2 00	2,30	1,64	1,37	0,86	2,57	—
	3 44	Injektion von 1,5 ccm Schafserum intrap.					
b.	3 54 bis 5 54	2,27	2,14	2,01	0,77	2,40	Tier alsbald sehr unruhig. Lebhaftes Jucken, Kratzen, Putzen, Kauen. Nach 30—35 Min. allmählicher Übergang in Apathie: kugelförmig gekrümmte Haltung, gesträubtes Fell, kleine feuchte Augen, zeitweilig Würgen. Reagiert kaum auf äußere Reize.
c.	6 50 bis 8 50	1,44	1,34	1,24	0,79	1,54	Tier anfangs noch ganz apathisch: geduckte Haltung, gesträubte Haare (arrectores pilorum!), schmale, müde Augen. Zeitw. Würgbewegungen.
	8 50 h	Shock überwunden, das Tier ist munter und freßlustig.					

1) Diese ersten, mit Schafserum z. T. vorbehandelten Tiere hatte ich der Güte von Professor P. Römer hierselbst zu verdanken, der sie mir für jene Zwecke freundlichst mit zur Verfügung gestellt hatte.

Zweifellos lag hier ein sehr leichter Fall eines Shocks nur vor. Lehrreich ist er immerhin insofern, als er zeigt, daß sich an eine anfängliche — (nur indirekt durch die reaktive Muskelunruhe oder auch direkt als Wirkung des einverleibten Serums zu erklärende?) — Steigerung in der Verbrennungsenergie (Periode b) ein Nachlassen und Sinken derselben (Periode c) noch anschließen kann. Daß diesem Sinken auch ein Sinken der Eigenwärme hier entsprach, konnte als selbstverständlich wohl angenommen werden.

Versuch VII.

Meerschwein Nr. 9080, weiblich, 240g. Ca. 12 Stunden nüchtern.

Sensibilisiert am 28. XI. und 23. XII. 10, jedesmal mit etwa 0,15 ccm Diphtherieimmunserum vom Schaf (sbk.).

Reïnjektion und Prüfung des Gaswechsels am 3. I. 11.

Periode	Zeit Uhr	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	3 13 bis 5 13	1,28	1,02	1,10	0,67	1,20	
	5 28	Injektion von 2 ccm Schafserum ip.					
b.	5 42 bis 7 42	1,42	0,63	0,74	0,61	1,31	Die gleichen typischen Erscheinungen wie in Versuch VI. Stärkere Dyspnoe. Tier wird verhältnismäßig bald apathisch.

Nach Beendigung des Versuches fühlt sich das Tier kalt an, ist ganz müde nnd apathisch. Wird jetzt zeitweilig in Glühlichtbad (45—50 ° C., Sorge für gute Ventilation) gesetzt. Trotzdem erfolgt der Tod 5 Stunden post inject.

Die Prüfung des Gaswechsels erstreckte sich hier nur auf die ersten 2 Stunden. Sie wurde, um das Tier womöglich am Leben noch zu erhalten, leider nicht fortgesetzt.

Versuch VIII.

Weibliches Meerschwein, 270 g. 24 Stunden nüchtern.

Sensibilisierung am 17. XI. 10 mit 0,01 ccm Pferdeserum (sbk.)

I. Reïnjektion und Glühlichtbad am 30. XII. 10 (2 ccm Pf. S. ip.): Shock gut überstanden.

II. Reïnjektion und Stoffwechselversuch am 1. II. 11.

Periode	Zeit Uhr	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	9 15 bis 11 15	2,22	0,99	0,93	0,77	2,28	
b.	12 15 bis 2 15	1,34	1,00	0,98	0,74	1,36	
	3 05	Injekt von 2 ccm Pf. Serum ip.					
c.	3 45 bis 5 45	1,75	0,74	0,79	0,69	1,70	Die gleichen typischen Erscheinungen wie in den vorhergehenden Versuchen. Später Apathie, mäßige Dyspnoe, Igelstellung.
	5 45	Tier bleibt dauernd leicht apathisch. Unterbrechung von $1^1/_2$ Stunden.					
d.	7 25 bis 8 30	0,74	0,17	0,24	0,51	0,67	Dauer dies. Versuches nur etwas über 1 Stunde. Tier liegt zuletzt dauernd mit kleinen, tränenden Augen kraftlos am Boden. 8,30 Uhr hört das Tier auf zu atmen, worauf der Versuch sofort unterbrochen wird, um die Wägungen sogleich anschließen zu können.

Obduktion des Tieres sofort nach Herausnahme aus dem Kasten. Das Tier fühlt sich kalt an. Die Lungen sind inspiratorisch gebläht, die Darmgefäße stark hyperämisch.

Besser noch als in dem vorhergehenden Versuch ließ sich hier das stetige Sinken der Wärmeproduktion im unmittelbaren Anschluß an die entscheidende Reïnjektion erkennen. Gleichzeitig ist auch der respiratorische Quotient — namentlich während der agonalen Periode (Periode d) — auffallend gesunken.

Versuch IX.

Männliches Meerschwein, 390 g. Nicht nüchtern.

Sensibilisierung am 17. XI. 10 mit 0,01 ccm Pferdeserum (sbk.)

I. Reïnjektion mit darauffolgendem Shock und Glühlichtbad am 30. XII. 10 (2 ccm Pf. S. ip.): Shock gut und schnell überstanden.

II. Reïnjektion und Stoffwechselversuch am 2. II. 11.

Periode	Zeit Uhr	Körper-temperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichts-verlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	9 05 bis 11 05		2,98	2,33	1,79	0,94	3,52	
	11 50	37,9	Inj. von 2 ccm Pf. Serum ip.					
b.	11 55 bis 12 40	34,2	1,29	0,48	0,36	0,98	1,41	Anfangs Juckreiz, starke Unruhe. Bald Dyspnoe, Zuckungen, Krämpfe. Schließt die Augen, fällt kraftlos auf die Seite. Danach wieder überaus heft. Krämpfe, krampfartige Laufbewegungen. 12,40 (50 Minuten nach der Injektion) Exitus letal.

Sektion: Temperatur der Bauchhöhle nur 34,2°! Starke Hyperämie des Splanchnicusgebietes, mäßige inspirat. Lungenstarre. Herz schlägt noch!

Das Tier war nicht nüchtern; der Shock hat hier viel schneller zum tötlichen Ende geführt, hat auch viel schwerere Erscheinungen dargeboten als bei dem ganz in derselben Weise vorbehandelten Tier des vorhergehenden Versuches (Versuch VIII).

Trotz der lebhaften Krämpfe und Muskeltätigkeit konnte auch hier das Sinken des Gasstoffwechsels nicht hintangehalten werden. Gleichzeitig mit dem Nachlassen der Verbrennungsenergie ließ sich hier, wenn auch nicht mehr in vivo, ein beträchtliches Sinken der Eigenwärme feststellen.

Versuch X.

Weibliches Meerschwein, 330 g. 24 Stunden nüchtern.

Sensibilisiert am 17. XI. 10 mit 0,01 ccm Pferdeserum sbk.

I. Reïnjektion am 2. I. 11 (2 ccm Pf. S. ip): Shock mit gleichzeit. Glühlichtbad. Shock nach 1 Stunde gut überstanden.
II. Reïnjektion und Stoffwechselversuch am 3. II. 11.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	12 35 bis 2 35		1,67	1,41	1,42	0,72	1,66	3,20 Uhr: Putzen, Kauen, Kratzen; nimmt häufig den Kopf zwischen die Pfoten. Späterhin sträuben sich d. Haare. 3,40 Uhr: Legt sich auf d. linke Seite, richtet sich aber bald wieder auf und verharrt in gekrümmter Haltung m. gesträubt. Haaren (Igelstellung). Dabei Tachypnoe, kleine Augen. 4,10 Uhr: Zeitw. Würgbewegungen. Zuletzt dauernd in Igelstellung. Schüttelt sich zuweil., als ob es fröre. Andauernd dabei kleine müde Augen, reagiert nicht auf äußere Reize: ganz apathisch. 5,15 Uhr: Temp. unter 34 ° C. Tier fühlt sich kühl an, ist sehr müde.
	3 10	37,5	Inj. von 1,5 ccm Pf. Serum ip.					
b.	3 15 bis 5 15	unter 34 ° C	1,79	1,10	1,04	0,76	1,85	
c.	5 45 bis 7 45	34,8	1,93	1,36	1,24	0,79	2,05	
	7 45	34,8	Noch in kugelförmig zusammengekrümmter Stellung, kleine müde Augen. Atmung ist ruhiger, Tier reagiert schon lebhafter auf äußere Reize.					
d.	8 20 p. m. bis 10 20 p. m.	36,8	1,87	1,35	1,30	0,75	1,92	
	10 20		Tier ist munter; bleibt nüchtern bis zum nächsten Morgen, wo noch ein Versuch (e) angeschlossen wird.					
e.	8 15 a. m. bis 10 15 a. m.	36,5	1,79	1,17	1,18	0,72	1,78	Vor wie nach dem Versuch munter u. gesund. Glatte Haare, freßlustig.

Versuch XI. Meerschwein Nr. 4, weiblich, 304 g. Nicht nüchtern. Sensibilisiert am 15. II. 11: 0,01 ccm Pferdeserum sbk. Reïnjektion und Stoffwechselversuch: erst am 21. III. 11.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	HO_2-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	9 02 bis 11 02		1,79	1,55	1,18	0,95	2,16	
	12 00	36,6	Inj. von 2 ccm Pf. Serum ip.					
b.	12 06 bis 2 06	unter 34°	1,86	1,09	0,87	0,90	2,08	Juckreiz, Putzen, Kauen usw. Späterh. apathisch, Igelstellung.
c.	2 35 bis 4 35	36,6	1,49	1,52	1,22	0,90	1,79	Keine Besonderheiten zu verzeichnen.

Tier nach Beendigung des Versuches munter und freßlustig.

Versuch XII. Weibliches Meerschwein, 464 g. 24 Stunden nüchtern. Sensibilisiert am 17. XI. 1910 mit 0,01 ccm Pferdeserum subkutan. I. Reïnjektion am 2. I. 1911: 2 ccm Pferdeserum ip. Shock gut überstanden. II. Reïnjektion und Stoffwechselversuch am 26. III. 1911.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	9 08 bis 11 08		1,79	1,66	1,53	0,78	1,92	—
	11 21	36,8	Injektion von 2 ccm Pferdeserum in. ip.					
b.	11 31 bis 1 31	34,5	1,92	1,48	1,37	0,78	2,03	Kurzes Putzen, Kauen. Bald Übergang in Apathie (Igelstellung)
c.	1 55 bis 3 55	34,6	1,73	1,14	1,08	0,77	1,79	
d.	4 20 bis 6 20	unter 34,0	1,86	0,81	0,74	0,79	1,93	Andauernd noch in gekrümmter Haltung. Tachypnoe, kleine müde Augen, teilnahmlos. Zeitweilig kurzes Schauern oder Schütteln, als ob es friere.
e.	6 45 bis 8 45	unter 34,0	1,88	0,65	0,61	0,77	1,92	„ „
f.	9 08 p. m. bis 11 08 p. m.		1,80	0,60	0,60	0,72	1,80	„ „
g.	11 35 p. m. bis 1 35 p. m.	33,7	1,61	0,51	0,47	0,78	1,65	

Tier ist am nächsten Morgen noch müde und krank, friert, ist immer noch etwas kurzatmig; stirbt im Laufe des Tages. Sektion: Lungen abnorm gebläht.

Versuch XIII.

Dasselbe Meerschwein wie in Versuch X, 411 g. 24 Stunden nüchtern.

Vorbehandlung am 17. XI. 1910, 2. I. 1911, 3. II. 1911 (siehe Versuch X S. 115).

III. Reïnjektion mit Stoffwechselversuch am 27. III. 1911.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	9 10 bis 11 10	37,2	1,80	1,80	1,66	0,78	1,94	—
	11 30	37,1	Injektion von 2 ccm Pferdeserum in. ip.					
b.	11 38 bis 1 38	unter 34°	1,50	1,24	1,05	0,85	1,69	Alsbald nach der Injektion schwere akute Erscheinungen: zunächst Juckreiz, dann Krämpfe und ruckweises Atmen bzw. Dyspnoe. Fällt dann auf die Seite und bleibt dort eine Zeitlang wie gelähmt liegen. 11,50 richtet es sich wieder auf u. verharrt jetzt dauernd in kauernder, geduckter Haltung mit gesträubten Haaren und kleinen Augen (Igelstellung) — Allgemein apathisch, reagiert es nicht beim Hinzutreten, Klopfen usw. Atmung flach, beschleunigt, öfters Würgbewegungen.
c.	2 10 bis 4 10	36,3	1,38	1,76	1,64	0,77	1,50	
d.	4 37 bis 6 37	37,1	1,35	1,62	1,61	0,73	1,36	Ist allmählich wieder munterer geworden. Reagiert (erschrickt) sofort wieder beim Hinzutreten zum Kasten.
e.	7 06 p. m. bis 9 06 p. m.	37,3	1,41	1,54	1,52	0,73	1,43	
	Unterbrechung bis zum nächsten Morgen.							
f.	8 14 a. m. bis 10 14 a. m.	37,2	1,86	1,53	1,53	0,73	1,95	

Nach dem Versuch lebhaft und munter, freßlustig. — In diesem Versuch erscheint u. a. das Anwachsen des respiratorischen

Quotienten im Stadium schwerster Erscheinungen (Periode b) bemerkenswert. Trotz heftigster Krämpfe — die als solche ja sonst, wie bekannt, den O_2-Verbrauch zu beträchtlichen Höhe zu steigern vermögen — hatte die Sauerstoffzehrung selbst hinter der CO_2-Bildung hier noch zurückbleiben müssen!

Insgesamt lassen die Versuche IX bis XIII immer wieder das eine erkennen, daß Körpertemperatur und Stoffwechselgröße ständig Hand in Hand miteinander gehen. Überall ist mit den schwersten Krankheitserscheinungen, jenem größten Tiefstand von Eigenwärme und Lebensenergie, auch ein Darniederliegen des respiratorischen Stoffwechsels auf das innigste verknüpft. Von dem Augenblick an, wo Sauerstoffzehrung und Kohlensäurebildung wieder zu wachsen beginnen (Versuche X, XI, XIII), wachsen gleichzeitig damit auch die Lebensaussichten des Tieres, beginnt es, sich wieder zu erholen. Andererseits läßt sich in allen jenen Fällen, die tötlich enden (Versuch IX, XII), aus dem unaufhaltsamen, steten Sinken von beidem, der ungünstige Ausgang schon mit ziemlicher Sicherheit im Voraus vermuten.

Versuch XIV.

Kaninchen Nr. 2, männlich, 2180 g.

Vorbehandlung am 18. I. 11: **1** ccm Pferdeserum sbk.

I. Reïnjektion und Stoffwechselversuch am 6. II. 11: **5** ccm Pferdeserum ip. Kein Shock! Das Tier war nicht nüchtern. Körpertemperatur und Gaswechselgröße ließen nach der Injektion eine geringfügige Steigerung erkennen.

II. Reïnjektion und Stoffwechselversuch am 30. III. 11: **50** ccm Pferdeserum in. ip. Das Tier blieb 2 Mal 24 Std. nüchtern, wog dann 1543 g.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Klinische Erscheinungen
a.	8 34 bis 10 34		2,91	2,86	2,39	0,86	3,38	
	10 55	37,2	Injektion von 50 ccm Pferdeserum ip.					
b.	11 06 bis 1 06	36,8	3,03	2,77	2,31	0,86	3,49	Zuerst keinerlei Erscheinungen. Späterhin kleine Aug., lange Zeit geduckte Stellung. Ruckw. Beweg.
c.	1 31 3 31	37,5	2,83	2,89	2,27	0,92	3,45	Nach dem Versuch freßlustig und munter.

Lediglich das Sinken des Gaswechsels verbunden mit einer kaum merklichen Temperaturabnahme am Ende der Periode b. schienen hier darauf hinzudeuten, daß hier — im Gegensatz zu dem Verhalten bei der I. Reinjektion — ein gewisser Grad von Überempfindlichkeit bestand. Das Tier hat sich jedenfalls, wie wiederum die Zahlen auch schon erkennen lassen, sehr bald dann erholt.

Versuchsreihe XV.

Kaninchen Nr. 4, männlich, 2195,5 g.

Vorbehandlung am 18. I. 11: **1,0** ccm Pferdeserum sbk.

I. Reinjektion und Stoffwechselversuch am 8. II. 11: **20** ccm Pferdeserum ip. Das Tier ist nur wenige Stunden nüchtern, wiegt 2109 g.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Bemerkungen
a.	2 38 bis 4 38		5,38	4,37	3,18	0,99	6,57	
	5 45	37,8	Injektion von 20 ccm Pferdeserum ip.					
b.	5 50 bis 6 50	36,5	3,49	2,02	1,52	0,96	3,99	Dauer des Versuchs nur 1 Stunde! Keine klinischen Erscheinungen.
c.	7 18 bis 9 18	35,8	4,16	3,86	2,98	0,94	5,04	Keine klinischen Erscheinungen.

Abgesehen von dem allerdings deutlichen Heruntergehen von Körpertemperatur und Gaswechselgröße (in nicht ganz nüchternem Zustande!) waren hier keinerlei Anzeichen eines Shocks vorhanden. Der Versuch wurde, da das Tier munter und freßlustig war, nicht weiter fortgesetzt.

II. Reïnjektion und Stoffwechselversuch am 31. III. 11: Das Tier erhält 50 ccm inakt. Pferdeserum ip. Seit 2 Mal 24 Stunden ist es nüchtern, wiegt 1859 g.

Periode	Zeit Uhr	Körpertemperatur	H_2O-Abgabe in g	CO_2-Abgabe in g	O_2-Verbrauch in g (berechnet)	R. Q.	Gewichtsverlust in g	Bemerkungen
a. 30. III.	6 58 p. m. bis 8 58 p. m.	37,8	2,88	3,01	2,60	0,83	3,29	Stoffwechsel-Versuch v. Vorabend (30. III.)
b. 31. III.	7 53 a. m. bis 9 53 a. m.	36,9	2,83	2,92	2,48	0,85	3,27	
	10 23	36,8	Injektion von 50 ccm Pferdeserum ip.					
c.	10 28 bis 12 28	34,0	3,29	2,64	2,28	0,84	3,65	Anfangs unruhig, sofortiger Abgang von Stuhl u. Harn; liegt dann eine Zeitlang kraftlos am Boden. Kleine müde Augen.
d.	12 59 bis 2 59	34,2	2,97	2,62	2,23	0,84	3,36	
e.	3 36 bis 5 36	unter 34 °	3,27	2,73	2,20	0,89	3,80	Noch müde und teilnahmlos, kleine Augen. Nicht freßlustig.
f.	6 09 bis 8 09	unter 34 °	3,06	2,07	1,80	0,83	3,33	Tier nach Beendigung d. Versuches sehr matt und kraftlos.
g.	8 38 bis 10 38	unter 34 °	3,22	1,77	1,57	0,82	3,42	

Tier nach Beendigung des Versuches moribund, ganz apathisch: fühlt sich kalt an. Nach kurzen, krampfartigen agonalen Zuckungen Exitus letalis.

Obduktion: Hyperämie des Splanchicusgebietes, kleinste Darmschleimhautblutungen. Darm noch in lebhafter Tätigkeit. Bauchhöhlentemperatur beträgt nur 32° C.!

Im Harn: Reichlich durch Kochprobe und Essigsäure-Ferrocyankali nachweisbares Eiweiß. Der Nachweis von Milchsäure, der hier zweifellos von großem Interesse gewesen wäre, konnte der zu kleinen Harnmengen wegen leider nicht erbracht werden.

Überblickt man noch einmal die seither gewonnenen Untersuchungsergebnisse, so wird man in ihrer Deutung nicht fehl gehen können. Allüberall geht im anaphylaktischen Shock mit dem Sinken der Eigenwärme ein Nachlassen der im Tierkörper stattfindenden Verbrennungsprozesse eine Minderung der gesamten Umsatzleistungen Hand in Hand. Und nur da läßt sich dieser Schritt für Schritt erfolgende Rückgang in der Intensität der Stoffwechselvorgänge nicht so verfolgen, klinisch überhaupt nicht erkennen, wo infolge eines vorschnell einsetzenden Todes, eines frühzeitigen Erlöschens sämtlicher Lebensfunktionen auch die Ausbildung einer eigentlichen Hypothermie dem klinischen Nachweise intra vitam sich entzieht.

In jenem Darniederliegen der oxydativen Funktionen die eigentliche und wesentliche Ursache der anaphylaktischen Temperatursenkung — nicht etwa erst umgekehrt ihre Folge — zu erblicken, liegt jedoch alle Veranlassung vor. Schwerlich dürften nur Wärmeverluste durch Haut und Atmung zur Erklärung eines derart frühzeitigen und weitgehenden Versagens der chemischen Wärmeregulation als ausreichend befunden, im entsprechenden Maße mit herangezogen werden können. Die eigenartig gekrümmte Haltung der betroffenen Tiere, ihr „igelähnlich“ (durch die Kontraktion der Arrectores pilorum) gesträubtes Fell und das häufige Frösteln würden dabei nicht einmal zugunsten einer derart vermehrten Wärmeabgabe sprechen, weit eher als ein Zeichen versuchter Wärmesparung seitens der Haut aufzufassen sein. Nicht durch irgendwelche Wärmeverluste, sondern durch eine von Anfang an ungenügende, krankhaft verminderte Wärmeproduktion erscheint hier das Mißverhältnis zwischen beiden in letzter Linie erklärt. Und es muß demnach jene primäre Schädigung, das Nachlassen in der Verbrennungsenergie des Gesamtorganismus[1]) für das

1) Angesichts des so häufigen Befundes starrer, emphysematischer Lungen gerade bei anaphylaktischen Tieren wäre auch an die Möglichkeit einer rein pulmonal verursachten Behinderung des Gasaustausches, einer mangelhaften Blutlüftung hier sicherlich zu denken. Die Vorstellung, daß hier Störungen lediglich in dem Atemmechanismus den Gasaustausch nicht minder erheblich

Wesen eines längerdauernden anaphylaktischen Shocks ganz in gleicher Weise stets als kennzeichnend angesehen werden, wie die weitere unmittelbare Folge davon, die Hypothermie.

Während demnach die Fähigkeit der Inangriffnahme und Aufspaltung parenteral zugeführten Eiweißes einem damit vorbehandelten Organismus unter allen Umständen in erhöhtem Maße eigen ist — nach dem früher Gesagten mußte man in eben diesem spezifisch erhöhten Abbauvermögen ja geradezu ein Kennzeichen für die eingetretene Allergie stets erblicken[1]), — kann dieser selbe vorbehandelte Organismus in bezug auf seine oxydativen Leistungen hier plötzlich versagen. Der infolge der stattgehabten Vorbehandlung jedesmal gesteigerten proteolytischen Funktion braucht eine ebenso gesteigerte oxydative Funktion durchaus also nicht immer zu entsprechen. Vielmehr ging aus den seither besprochenen Versuchen mit Deutlichkeit hervor, daß im engen Anschluß an die vorgenommene Eiweiß-Reinjektion sowohl eine Steigerung, wie auch eine Einschränkung der oxydativen Leistungen zur Beobachtung gelangen kann. Während also m. a. W. das bekannte Gesetz, nach dem jedwede Eiweißzufuhr zum Körper den Gesamtumsatz allezeit in die Höhe treibt, auch für die parenterale Zufuhr im allgemeinen gilt, sehen wir im Falle der Überempfindlichkeit — und nur in diesem — das gerade Gegenteil davon zur Regel werden: Hier versagt die „spezifisch dynamische Wirkung" des zugeführten Eiweißes[2]), oder sie tritt aus uns vorläufig noch nicht ersichtlichen Gründen nicht sinnfällig wenigstens in Erscheinung.

Recht bemerkenswerte Beziehungen ergeben sich aber damit zu den eingangs bereits gestreiften klinischen Begriffen Fieber und Collaps. Auch hier sehen wir das eine Mal eine Steigerung, das

---

zu hemmen vermocht hätten, wie die seither stets angenommenen intermediären Störungen, hat aber von vornherein wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Einmal läßt sich das genannte Sympton der emphysematischen Lungenblähung durchaus nicht in allen Fällen eines anaphylakt. Shocks nachweisen: gerade bei den chronischeu Erkrankungen fehlt es nach Pfeiffer in der Regel sogar ganz. Vor allem aber müßte die hier lange Zeit hindurch beobachtete erhebliche Einschränkung der Gaswechselgröße sehr bald zu einer derart reichlichen CO_2-Anhäufung und -Retention im Blute führen, wie sie mit der weiteren Fortdauer des Lebens nicht wohl vereinbar sein würde.

1) Pfeiffer l. c. Verwiesen sei weiterhin auch auf die Ausführungen von v. Pirquet in seiner Monographie „Allergie". Berlin, I. Springer 1910, S. 70f.

2) Gedacht wurde hierbei vor allem an die bei Kaninchen verwandten größeren Eiweißdosen.

andere Mal ein Sinken von Gaswechselgröße und Wärmebildung, beides aber durch ein und dieselbe schädigende Ursache bewirkt, eintreten. Es mag mit an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß rein klinisch-symptomatologisch sich das hier zu beobachtende Krankheitsbild eines chronisch verlaufenden anaphylaktischen Shocks von dem ebenfalls durch Blutdrucksenkung und ein gleichzeitiges Sinken von Eigenwärme und Umsatzgröße bekanntlich charakterisierten klinischen Collapszustande überhaupt nicht irgendwie unterscheiden läßt; wie denn auch Krehl und Matthes, die vor einer Reihe von Jahren bereits ganz dieselben typischen Erscheinungen nach parenteraler Injektion von Eiweißspaltprodukten an Tieren beobachten und beschreiben konnten[1]), durchaus keinen Anstand genommen haben, diesen Zustand direkt als Collaps zu bezeichnen. Ganz im Sinne dieser Darlegungen hat vor kurzem auch E. Friedberger[2]) auf die vielfachen Übergänge zwischen fieberhafter Temperatursteigerung einerseits und den mit einer Temperatursenkung stets einhergehenden Überempfindlichkeitszuständen andererseits hinweisen können und gezeigt, daß es rein quantitative Unterschiede in der Tat nur sind, die dem scheinbar so entgegengesetzten Verhalten beider Zustände ausschließlich zugrunde liegen.

Es erscheint nicht unwichtig, hier daran zu erinnern, daß durchaus ähnliche Schwankungen in der respiratorischen Stoffwechselgröße auch bei der Blausäure- und anderen ihr ähnlichen Vergiftungen[3]) beobachtet worden sind, — Unregelmäßigkeiten, deren letzte und eigentliche Ursache der allgemeinen Annahme zufolge in einer **ungenügenden Sauerstoffversorgung des lebenden Gewebes** gesucht werden muß. Die nähere Erklärung für das auch hier von rein quantitativen Verhältnissen — eben dem Grade der Vergiftung bzw. des O_2-Mangels — nur abhängige Steigen und Sinken des Gasstoffwechsels hat man in einem dementsprechenden primären kompensatorischen Steigen mit nachfolgendem Erlahmen der intrazellulären Verbrennungsenergie suchen zu müssen geglaubt[4]).

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 38 (1897) S. 300f.

2) Deutsche Med. Woch. 1911, Nr. 11, S. 181. Münchn. Med. Woch. 1910 No. 50 u. 51.

3) Ob, wie allgemein angenommen, bei der Phosphorvergiftung die Verhältnisse ebenso liegen, scheint nach neueren im hiesigen Institut darüber angestellten Untersuchungen noch fraglich zu sein.

4) Näheres siehe bei O. Loewi, Arzneimittel und Gifte in ihrem Einfluß auf den Stoffwechsel in C. v. Noordens Handbuch des Pathol. der Stoffw. Bd. II, S. 692, 713f., 720f.

Ein Vergleich liegt nahe, nachdem sich auch in unserem Falle die Unregelmäßigkeiten in den Oxydationsvorgängen lediglich von dem Grade der durch die Vorbehandlung ermöglichten Allergie als abhängig erwiesen hatten. Je nach der Menge der als Ausfluß dieser Allergie in der Blutbahn entstandenen, extrazellulär dort noch kreisenden Spaltprodukte schienen auch hier die intrazellulären Verbrennungsprozesse entweder eine vorausgehende (kompensatorische) Steigerung oder sofort eine Hemmung, in jedem Falle aber eine Störung zu erleiden.

Schlußsätze:

Das im Anschluß an die parenterale Zufuhr von Eiweiß, insbesondere nach Reïnjektionen zu beobachtende Steigen oder Sinken der Körperwärme beruht in letzter Linie auf Schwankungen in der Wärmeproduktion, auf einem Lebhafterwerden oder Nachlassen der im Tierkörper stattfindenden Verbrennungsprozesse.

Das Nachlassen in der Verbrennungsenergie, der Rückgang in den oxydativen Leistungen des Gesamtorganismus, ist mit allen den Symptomen auf das innigste verknüpft, die den „chronischen anaphylakischen Shock“ kennzeichnen; es stellt ein weiteres wesentliches Merkmal dieses Zustandes dar.

V.

Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Wien:

Zur Frage der Nervenerregbarkeit bei der Oxalatvergiftung.

Von

R. Chiari und **A. Fröhlich.**

(Mit 2 Kurven).

Wir wissen aus den Untersuchungen von Busquet und Pachon[1]) am durchspülten freiliegenden Froschherzen, daß die faradische Erregbarkeit der herzhemmenden Vagusfasern an die Anwesenheit von Calcium gebunden ist. Zusatz von kalkfällenden Substanzen wie Natriumfluorid, Natriumkarbonat, Natriumoxalat, wie auch von Natriumzitrat, welches sich in physiologischer Beziehung den erstgenannten drei Substanzen analog verhält, heben die faradische Erregbarkeit des Herzvagus auf. Die durch Natriumzitrat verloren gegangene faradische Erregbarkeit des Vagus kann durch Zufuhr löslicher Calciumsalze wieder restituiert werden. Im Sinne Busquet und Pachon wäre der Verlust der Erregbarkeit des Herzvagus auf eine Kalkverarmung des Herzens zurückzuführen.

Andererseits haben wir in unserer ersten Mitteilung[2]) u. a. über Versuche an mit Oxalsäure vergifteten Katzen berichtet, in denen wir eine gesteigerte Erregbarkeit des autonomen und sympathischen Nervensystems gegenüber Pilokarpin und namentlich gegenüber Adrenalin dartun konnten. Mit Rücksicht auf die oben erwähnten, unseren Ergebnissen widersprechenden Resultate von Busquet und Pachon, war es notwendig, das Verhalten des Herzvagus an mit Oxalsäure vergifteten Warmblütern zu prüfen.

1) Journ. de phys. et path. gen., Bd. XI, p. 807, p. 851, 1909.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 64, p. 214, 1911.

I. Versuche am Herzen (N. vagus und Atropinwirkung).

Wir haben zunächst die elektrische Erregbarkeit des peripheren Vagusendes bei normalen und bei mit Oxalsäure vergifteten Katzen festgestellt und dann die minimale Menge von Atropin bestimmt, welche gerade genügt, um die Erregbarkeit der Vagusenden gegenüber faradischer Erregung des Vagusstammes aufzuheben. Zu unseren Versuchen dienten durchwegs erwachsene Katzen. Das verwendete Schlitteninduktorium war in allen Versuchen dasselbe, ebenso blieb die Stromquelle stets die gleiche.

Die Versuchsanordnung war die folgende: Die Katzen wurden in Äthernarkose mittels Trachealkanüle künstlich respiriert. Die beiden Vagi wurden schonend freipräpariert, vom Sympathikus getrennt, kranialwärts abgeschnürt, durchschnitten und mittels Ludwigscher Elektroden gereizt. Die Carotis sinistra stand mit einem Hg-Manometer in Verbindung. Die Injektionskanüle befand sich in einer Vena femoralis.

Die Erregbarkeit des Vagusstammes normaler Katzen schwankt in weiten Grenzen. Als minimal wirksamer Reiz wurde derjenige angesehen, der an der Kurve Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung erkennen ließ. Die Reizschwelle, die individuell stark schwankt, ist jedoch am Einzeltiere sehr konstant.

Katze I Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung bei R. A. 15 cm
„ II „ „ bei R. A. 12 cm
„ III „ „ bei R. A. 25 cm
„ IV „ „ bei R. A. 14 cm

Die Effekte intravenöser Atropininjektionen sind ziemlich proportional der angewendeten Dosis. Als minimal wirksame Dosis konnten wir bei normalen Katzen 0,01 mg Atropinum sulfuricum feststellen. Diese Menge machte in einzelnen Fällen den Vagus durch 10 Minuten faradisch unerregbar. Als weiteres Beispiel sei folgender Versuch angeführt:

Rechter Vagus erregbar bei R. A. 14 cm, 0,02 mg Atropin intravenös, unmittelbar darauf unerregbar. Nach 20 Minuten erregbar bei R. A. 12 cm;

Linker Vagus erregbar bei R. A. 17 cm, wird durch diese Injektion von Atropin gleichfalls unerregbar. Nach 20 Minuten wieder erregbar bei R. A. 17 cm.

Nach intravenöser Injektion von 0.15 mg Atropinum sulfuricum wurde der Herzvagus erst nach 55 Minuten wieder erregbar.

Sodann untersuchten wir diese Verhältnisse bei einer Reihe von Katzen, die mit oxalsaurem Natrium subakut vergiftet waren. Bei schwervergifteten Tieren (3 subkutane Injektionen von je 4 ccm 3 proz. Natrium oxalicum-Lösung innerhalb 18 Stunden vor dem Beginn des Blutdruckversuches) erwies sich die faradische Erregbarkeit des Herzvagus stark herabsetzt. Hier konnten wir eine deutliche Blutdrucksenkung erst bei 6 cm R. A. beobachten, Werte, die wir bei normalen Katzen nie finden. Eine intravenöse Injektion von 0,01 mg Atropinum sulfuricum hebt bei solchen schwervergifteten Katzen die Vaguserregbarkeit völlig auf. Selbst nach einer Stunde konnte keine Wiederkehr der faradischen Erregbarkeit des Herzvagus konstatiert werden, während bei normalen Tieren, wie oben erwähnt, die Wirkung von 0,01 mg Atropin nur 10 Minuten dauert.

War die Vergiftung noch weiter vorgeschritten, d. h. wurden die Tiere erst 24 Stunden nach der ersten subkutanen Injektion von Natrium oxalicum aufgebunden, so war die faradische Erregbarkeit des Herzvagus vollständig erloschen. Lag andererseits der Beginn der Oxalsäurevergiftung nur sieben Stunden zurück, so fanden wir am Herzvagus Reizschwellen, die an der unteren Grenze der Norm lagen, also etwa bei 12 cm R. A.

Diese Versuche zeigen, daß die faradische Erregbarkeit des Herzvagus durch Vergiftung mit Oxalsäure stark herabgesetzt wird und zwar je nach der Dauer und der Schwere der Vergiftung in verschiedenem Grade, weiters daß kleinste Atropinmengen (0,01 mg), die bei normalen Katzen nur eine ganz vorübergehende lähmende Wirkung auf die Vagusendigungen im Herzen haben, bei den oxalsäurevergifteten Katzen viel intensiver wirken. Da unserer Ansicht nach im Sinne der Arbeiten von Januschke[1]), sowie von Busquet und Pachon[2]) gewisse Erscheinungen bei der Oxalsäurevergiftung (resp. der analogen Zitronensäurevergiftung) wahrscheinlich auf eine Kalkverarmung der Gewebe zurückgeführt werden können, so war mit Rücksicht auf die positiven Resultate Januschkes am Froschherzen zu untersuchen, ob durch intravenöse Zufuhr von Ca-Salzen im akuten Versuche die Erregbarkeit des Herzvagus erhöht, resp. wenn sie bereits ganz erloschen war, wieder zum Vorschein gebracht werden könne. Bei den schwersten Vergiftungen mit oxalsaurem Natron, in denen der Herzvagus absolut unerregbar war, bleibt intravenöse Zufuhr von $CaCl_2$ wirkungslos.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61, p. 363, 1909.
2) l. c.

Hingegen konnten wir bei leichteren Vergiftungen, bei denen die Reizschwelle des Herzvagus an der unteren Grenze der Norm lag, durch intravenöse Injektion von $CaCl_2$ eine deutliche Steigerung der Vaguserregbarkeit erzielen.

Versuch. Katze innerhalb sieben Stunden mit 3×4 ccm einer 3 proz. Lösung von oxalsaurem Natrium vergiftet. Nachher in Äthernarkose aufgebunden. Faradische Reizschwelle des Herzvagus bei 12 cm R. A.; nach Injektion von $2 \times 0{,}05$ $CaCl_2$ in 5 proz. Lösung Reizschwelle bei 16 cm R. A.

Aus diesem Versuche ist zu ersehen, daß die Erregbarkeit des Herzvagus bei einer in mäßigem Grade mit oxalsaurem Natrium vergifteten Katze nach intravenöser Injektion von 2 ccm 5 proz. $CaCl_2$-Lösung von R. A. 12 cm auf R. A. 16 cm gestiegen ist. Diese Erniedrigung der Reizschwelle gelang uns nur durch Zufuhr von Ca-Salzen, ähnliche Versuche mit Injektion mit Sr-Salzen fielen negativ aus. Bei normalen unvergifteten Tieren konnten wir eine Erhöhung der Erregbarkeit des Herzvagus gegenüber faradischen Strömen nach intravenöser Zufuhr von $CaCl_2$ nicht feststellen.

Fassen wir kurz die Ergebnisse dieser Versuche zusammen, so können wir sagen, daß durch die Oxalsäurevergiftung die faradische Erregbarkeit des Herzvagus stark herabgesetzt wird und daß die Restitution durch Ca-Zufuhr nur in beschränktem Maße möglich ist.

In unserer früheren Arbeit[1]) haben wir über die Erregbarkeitsteigerung der vegetativen Nervenendigungen gegenüber Adrenalin und Pilokarpin bei der gleichen Vergiftung berichtet. Dieser scheinbare Widerspruch kann nur darin seinen Grund haben, daß chemische und elektrische Reize nicht gleichwertig sind. Dies zeigt auch ein Versuch, in dem wir den Herzvagus elektrisch untersuchten und die Wirksamkeit kleiner Polikarpindosen feststellten. Hier konnten wir durch Injektion von 0,005 mg Pilokarpin. hydrochlor. bereits eine deutliche Blutdrucksenkung erzielen, während der Vagus erst bei 8 cm R. A. reagierte, jedenfalls ein Mißverhältnis zwischen der hohen Erregbarkeit der Nervenendigungen für chemische Reize und der geringen Empfindlichkeit des Nerven gegenüber dem elektrischen Strom[2]).

1) l. c.

2) Die Erregbarkeit eines Nerven für faradische Reize und seiner Nervenendigungen für chemische Reize braucht sich durchaus nicht gleichsinnig zu ändern. So geht aus unveröffentlichten Untersuchungen von Ide und Torrey, über die Cushny (Journal of Physiology, Vol. 41, 1911, p. 233) berichtet, her-

II. Versuche an der Harnblase (N. pelvicus).

Es war naheliegend zu untersuchen, ob auch an anderen Nerven des vegetativen Systems ähnliche Verhältnisse bestehen. Hier seien unsere Versuche am Nervus pelvicus der Katze angeführt. Die Tiere wurden mit Lösungen von oxalsaurem Natrium subkutan vergiftet; in Äthernarkose wurde der Nervus pelvicus präpariert, durchschnitten, das periphere Stück auf eine Ludwigsche Elektrode gebracht und die Reizschwelle für den faradischen Strom bestimmt. Als Reizerfolg galt eine deutliche Kontraktion des Blasendetrusors.

Bevor wir auf die Versuche an vergifteten Tieren eingehen, möchten wir vorausschicken, daß wir zunächst an normalen Katzen die Reizschwellen des Nervus pelvicus feststellten und uns überzeugten, daß Ca-Injektionen hier weder die Reizschwelle des Pelvicus noch die spontanen Tonusschwankungen der Blase beeinflußten.

An mit Natr. oxalicum subkutan und subakut vergifteten Tieren konnten wir bezüglich der Reizschwelle in der Regel keinen Unterschied gegenüber den normalen feststellen. In einem Falle allerdings (cf. pag. 132 Versuch) wurde durch intravenöse Zufuhr von $CaCl_2$ die Reizschwelle des N. pelvicus von 15 auf 22 cm R. A. erniedrigt.

Normale Katzen:	Reizschwelle des N. pelvicus bei faradischer Reizung	13 cm R. A.
" "	"	11 cm R. A.
Vergiftete Katzen:	"	15 cm R. A.
" "	"	13 cm R. A.
" "	"	10 cm R. A.
" "	"	13 cm R. A.

III. Versuche an der Glandula submaxillaris (Vasodilatatorenfasern in der Chorda tympani).

Auch bei schwerer Vergiftung mit Natrium oxalicum fanden wir normale Erregbarkeit der Chordafasern. Die Vasodilatation wurde in üblicher Weise durch Messung des Blutausflusses aus der Speichel-

---

vor, daß nach intravenöser Injektion von 2 mg Atropin Pilokarpin keine kontrahierende Wirkung auf den Dünndarm des Hundes ausübt, während Vagusreizung noch immer in normaler Weise solche Darmkontraktionen auszulösen imstande ist. Cushny (ibid.) berichtet auch über ganz gleichlautende Erfahrungen von Langley an der Harnblase der Katze. Atropin macht auch hier die Pilokarpinkontraktion unmöglich, läßt aber die Wirkung des N. pelvicus unberührt.

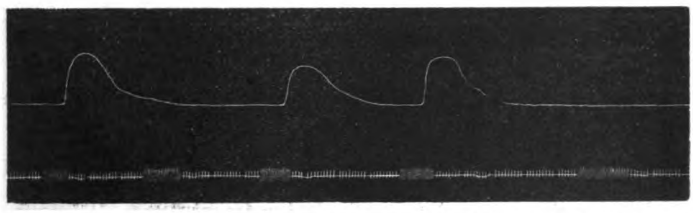
drüsenvene gemessen. $CaCl_2$ war bei intravenöser Injektion ohne Einfluß auf die Reizschwelle der Chorda tympani.

IV. Versuche am M. dilatator pupillae (Halsteil des Sympathicusgrenzstranges).

Auch die Reizschwelle dieses Nerven wird durch Vergiftung mit oxalsaurem Natrium nicht verändert.

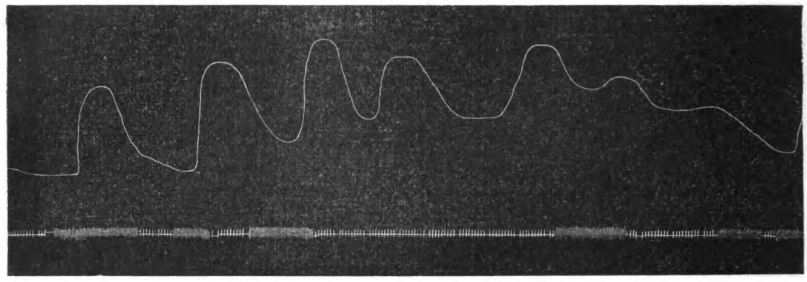
V. Die spontanen Tonusschwankungen der Harnblase.

War es nun durch die Prüfung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Blasennerven nicht möglich, einen Unterschied zwischen vergifteten und normalen Tieren festzustellen, so ließ doch das verschiedene Verhalten der spontanen Tonusschwankungen des Blasenmuskels auf eine durch die Vergiftung gesetzte Veränderung schließen. Es zeigte sich, daß bei den vergifteten Tieren die Eigenschwankungen der Blase sehr gering waren, daß die Blase in manchen Fällen vollständig ruhig war, und nur auf Reizung des Pelvicus mit je einer Kontraktion antwortete. (Vgl. Kurve 1a).



Kurve Ia. Katze (im Verlauf von 18 Stunden 3 subkutane Injektionen von je 4 ccm 3 proz. Na-oxalat-Lösung. In Äthernarkose aufgebunden. Die Harnblase ist ruhig, zeigt keine spontanen Tonusschwankungen. Der N. pelvicus perifer auf einer Elektrode. Bei R. A. 10 cm deutliche Kontraktionen des M. Detrusor. Die Zahlen bedeuten den Rollenabstand, Zeit in Sekunden.

Injizierten wir $CaCl_2$ intravenös, so traten (mit einer einzigen Ausnahme) regelmäßige intensive rhythmische Eigenschwankungen auf. Natürlich war dadurch die Prüfung der faradischen Reizschwelle gestört, da die Unterscheidung zwischen spontaner und durch den Reiz bedingter Kontraktion schwierig war. (Vgl. Kurve Ib).



Kurve Ib. Dasselbe Tier. Nach zweimaliger intravenöser Injektion Von je 0,05 g $CaCl_2$ treten spontane Tonusschwankungen der Harnblase auf. Die registrierten Blasenkontraktionen sind unabhängig von den oben registrierten Reizungen des N. pelvicus.

Nur in dem einen oben erwähnten Falle blieben die starken Tonusschwankungen aus. Hier konnten wir in der Tat mittels der Prüfung der faradischen Reizschwelle eine deutliche Erregbarkeitssteigerung des N. pelvicus durch Ca-Salz nachweisen.

Versuch: Katze innerhalb 18 Stunden mit 2×5 ccm und 1×4 ccm einer 3 proz. Lösung von oxalsaurem Natrum vergiftet. Nachher in Äthernarkose aufgebunden. Blase ruhig, sehr geringe spontane Tonusschwankungen. Reizschwelle des N. pelvicus für faradische Reizung bei 15 cm R. A. Intravenöse Injektion von 0,05 $CaCl_2$ in 5 proz. Lösung. Unmittelbar nachher Reizschwelle des N. pelvicus bei 22 cm R. A.

VI. Die rhythmischen Spontanbewegungen des Dünndarmes.

Diese Spontanbewegungen können unschwer durch Einführung eines Gummiballons in das Darmrohr registriert werden. Vergiftung mit Natrium oxalicum vermag diese Bewegungen nicht zu beeinflussen.

Schlußsätze.

1. Beim Warmblüter wird durch Oxalatvergiftung die faradische Erregbarkeit des Herzvagus herabgesetzt oder aufgehoben.
2. Die Atropinwirkung auf den Herzvagus ist bei oxalatvergifteten Tieren intensiver und anhaltender als bei normalen Tieren.
3. $CaCl_2$ vermag nur in Fällen leichter Oxalatvergiftung die Erregbarkeit des Herzvagus zu erhöhen.

4. Die Erregbarkeit der vegetativen Nerven und Nervenendigungen oxalatvergifteter Tiere ändert sich nicht im gleichen Sinne für faradische und chemische Reize.

5. Herabsetzung der faradischen Erregbarkeit der vasodilatierenden Fasern der Chorda tympani, der detrusorkontrahierenden Fasern des Nervus pelvicus und der pupillenerweiternden Fasern des Halssympathicus waren nicht festzustellen.

6. Die spontanen Tonusschwankungen der Blase sind bei oxalatvergifteten Tieren vermindert oder aufgehoben; Injektion von $CaCl_2$ bedingt Wiederauftreten oder Verstärkungen der rhythmischen Spontanbewegungen der Harnblase.

7. Die spontanen Bewegungen des Dünndarmes bleiben unbeeinflußt.

VI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

212. Über den Einfluß der Stoffe der Digitalingruppe auf den Blutdruck von Kaninchen.

Von

Dr. Hernando, Dozent an der Universität Madrid.

(Mit 1 Kurve).

Während von zahlreichen Autoren mit verschiedenen der pharmakologischen Gruppe der Digitalis angehörenden Stoffen eine große Anzahl von Blutdruckversuchen an Hunden und Katzen ausgeführt sind, fehlen methodische Untersuchungen über den Einfluß dieser Stoffe auf den Blutdruck von Kaninchen fast vollständig. Das hat seinen Grund darin, daß die letztere Tierart sich zum Studium des Wesens der Wirkung dieser Stoffe weniger eignet, als Hunde und Katzen. Zwar tritt wie an den letzteren auch bei Kaninchen die Blutdrucksteigerung ein, sie hat aber nicht den typischen Verlauf wie namentlich an Hunden. Auch hält sie nach der Anwendung des Giftes nur verhältnismäßig kurze Zeit, meist nur einige Minuten an und geht leicht in das Gegenteil, in ein Absinken des Blutdrucks über.

Steigerung des Blutdrucks an Kaninchen beobachteten v. Bezold (1863) nach Digitalis, Cervello (1882) nach Adonidin, Faust (1902) nach Bufotalin. Pfaff[1]) stellte Versuche über den Einfluß von Digitalisinfus und Digitalin auf die Harnsekretion an narkotisierten Kaninchen an, indem er eine Kanüle in die Ureteren einband und zugleich den Blutdruck maß, wobei auch Kochsalzlösung in das Blut eingespritzt wurde. In diesen Versuchen war der Einfluß der genannten Mittel auf den Blutdruck nur ein geringer. Sie waren aber für die Frage, wie die Stoffe der Digitalisgruppe auf den Blutdruck von Kaninchen wirken, nicht ausreichend zu verwerten, weil unter den Bedingungen, unter denen sie ausgeführt wurden, und wie sie für den von Pfaff verfolgten Zweck erforderlich waren, das Verhalten des Blutdrucks im allgemeinen nicht zum Ausdruck kam, namentlich da sich in allen

1) Pfaff, Dissertation, Straßburg 1893.

Versuchen große raschwechselnde Schwankungen sowohl vor wie nach der Injektion der Digitalisstoffe ergaben. Auf die Versuche nach dem Verfahren von Bock[1]) komme ich weiter unten zurück.

Bei den vorliegenden Untersuchungen stellte ich mir die Aufgabe, den Einfluß von Strophantin und Helleborein als zwei Repräsentanten der Stoffe der Digitalingruppe unter verschiedenen Bedingungen auf den Blutdruck von Kaninchen genauer zu untersuchen und zwar:

1. An Tieren mit möglichst normal hohem Blutdruck.
2. An Tieren an welchen durch Chloralhydrat oder Aderlaß der Blutdruck ernierdrigt war.
3. An Herzen, welche nach dem Verfahren von Bock vom großen Kreislauf isoliert waren.

Das zu den Versuchen angewendete Strophantin war das kristallisierte Gratusstrophantin aus der chemischen Fabrik Güstrow; das Helleborein das bekannte Handelspräparat. In den nachstehenden Tabellen sind die Resultate dieser Versuche zusammengestellt.

I. Versuche an Kaninchen mit nahezu normal hohem Druck.

Die Resultate dieser Versuche sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Pulse in 10 Sek.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
I				1890 g Körpergewicht. Ohne Narkose.
	1,17	42	98	Normal. Große Schwank. d. Blutdrucks.
	1,19			Injektion von 0,04 mg Strophanthin.
	1,20	39	106	
	1,23	39	96	
	1,33	39	96	Gerinnsel.
II				1950 g Körpergewicht. Ohne Narkose.
	12,42	44	90	Normal.
	12,44	—	—	Injektion von 0,08 mg Strophanthin.
	12,45	37	96	
	12,46			Große Schwankungen des Blutdrucks. Pulse unregelmäßig.
	12,47	39	84	
	12,49	40	78	
III				1700 g Körpergewicht. Ohne Narkose.
	12,10	41	106	Normal Große Schwank. d. Blutdrucks.
	12,12			Injektion von 1 mg Helleborein.
	12,13	38	110	

1) Bock, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI S. 157—179f.

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Pulse in 10 Sek.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
	12,14	38	108	
	12,18	40	106	
	12,19			Injektion von 1 mg Helleborein.
	12,23	37	108	
	12,25			Injektion von 1 mg Helleborein.
	12,26	42	90	
	12,27			Große Schwankungen. Bewegung.
	12,28	39	104	
	12,30	39	96	
	12,32	37	102	
	12,36	38	98	Injektion von 1 mg Helleborein.
	12,38			
	12,39	43	74	
	12,41	41	86	
	12,43	40	84	
IV				2730 g Körpergewicht.
	11,33	35	90	Normal. Urethan Narkose.
	11,35			Injektion von 0,2 mg Strophanthin.
	11,37	34	100	
	11,38			Injektion von 0,2 mg Strophanthin.
	11,39	34	100	
	11,39½			Injektion von 0,2 mg Strophanthin.
	11,40½	34	100	
	11,41	34	96	
	11,42	36	70	
V				2720 g Körpergewicht. Urethan Narkose (1,5 pro Kilo).
	11,42	36	90	Normal.
	11,44			Injektion von 0,04 mg Strophanthin.
	11,45	36	90	
	11,51	36	92	
	11,54	36	89	
	11,57	36	84	
	12,3			Injektion von 0,2 mg Strophanthin.
	12,5	36	92	
	12,7	38	90	
	12,14	40	82	
	12,15	42	64	
VI				1650 g Körpergew. Urethan Narkose.
	12,29	35	91	Normal.
	12,30			Injektion von 1 mg Helleborein.

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Pulse in 10 Sek.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
	12,32	34	92	
	12,38	34	86	
	12,40	34	82	
	12,41			Injektion von 1 mg Helleborein.
	12,43	34	80	
	12,46	34	78	Pulse unregelmäßig.
	12,59	34	78	
	1,4	33	88	
	1,9	33	82	
	1,14	34	86	
	1,25	34	86	
	1,26			Injektion von 1 mg Helleborein.
	1,28		86	Pulse unregelmäßig.
	1,33		80	Pulse unregelmäßig.
	1,58	32	84	
VII				
	12,40	35	90	1650 g Körpergewicht. Urethan Narkose.
	12,41			Normal.
	12,42	35	96	Injektion von 1 mg Helleborein.
	12,44	35	98	
	12,46	35	96	
	12,47	35	96	
	12,48			
	12,49	35	96	Injektion von 1 mg Helleborein.
	12,54	35	94	
	12,58	35	92	
	1,6	35	92	
	1,10	34	91	
	1,14	35	90	
	1,15			
	1,17	30	94	Injektion von 1 mg Helleborein.
	1,22	33	90	
	1,30	32	90	
VIII				1650 g Körpergewicht. Urethan Narkose.
	12,31	37	94	} Normal.
	12,35	37	89	
	12,36			Injektion von 1 mg Helleborein.
	12,38	37	108	
	12,40	37	102	
	12,45	37	96	
	12,49	37	94	

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Pulse in 10 Sek.	Blutdruck in mm Hg.	Bemerkungen.
	12,54	37	94	
	12,57	38	90	
	12,58			Injektion von 1 mg Helleborein.
	1,0	38	104	
	1,3	38	104	
	1,6	37	94	
	1,10	37	94	
	1,15	37	92	
	1,19	37	94	
	1,22			Injektion von 1 mg Helleborein.
	1,24	36	102	
	1,26	39	82	
	1,30	35	82	
IX				1600 g Körpergewicht. Urethan Narkose.
	1,9	38	100	Normal.
	1,10			Injektion von 1 mg Helleborein.
	1,11	36	103	
	1,12	37	102	
	1,13			Injektion von 1 mg Helleborein.
	1,14	ca. 37	102	Pulse unregelmäßig.
	1,15		100	Pulse unregelmäßig.
	1,19	38	100	
	1,24	38	98	

II. Versuche an Kaninchen in der Chloralhydrat-Narkose.

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Pulse in 10 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen.
X				1850 g Körpergewicht. Chloral-Hydrat per os. 0,7 g pro Kilo.
	12,10		60	Pulse sehr klein und unregelmäßig.
	12,11			Injektion von 0,08 mg Strophanthin.
	12,12		64	Injektion von 0,08 mg Strophanthin.
	12,13		64	
	12,13 1/2			Injektion von 0,12 mg Strophanthin.
	12,15		56	
	12,19			Herzstillstand.

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Pulse in 10 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen.
XI				1700 g Körpergewicht. Chloral-Hydrat 0,08 pro Kilo.
	12,12	32	52	Vor der Injektion.
	12,14			Injektion von 0,04 mg Strophanthin.
	12,15	33	56	
	12,18	33	56	
	12,19			Gerinnsel.
XII				1550 g Chloral-Hydrat (0,8 pro Kilo).
	12,30	35	58	Vor der Injektion.
	12,31			Injektion von 0,08 mg Strophanthin.
	12,32	35	60	
	12,36	35	54	
	12,37			Injektion von 0,18 mg Strophanthin.
	12,38			Herzstillstand.
XIII				1700 g Körpergewicht. Chloral-Hydrat (0,8 Kilo).
	12,28	38	80	Vor der Injektion.
	12,29			Injektion von 0,04 mg Strophanthin.
	12,31	38	82	
	12,34			Injektion von 0,08 mg Strophanthin.
	12,36	36	82	
	12,37		76	Pulse sehr klein und unregelmäßig.
	12,39		54	
	12,42 bis 12,53			} Große Schwankungen des Blutdr.
	1,3	47	44	
	1,9			Injektion von 0,08 mg Strophanthin.
	1,11	32	56	

III. Versuche an Kaninchen nach Blutentziehungen.

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Pulse in 10 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen.
XIV				1550 g Körpergewicht. Urethan Narkose
	12,28	37	98	Normal.
	12,30	35	94	nach Aderlaß von 7 ccm.
	12,33			Injektion von 0.4 mg Helleborein.

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Pulse in 10 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen.
	12,34	34	99	
	12,35	34	99	
	12,37			Injektion von 0,4 mg Helleborein.
	12,38	34	101	
	12,49	34	102	
	12,58			Injektion von 0,4 mg Helleborein.
	1,0	35	100	
	1,13	35	104	
	1,19	35	103	
	1,25	35	102	
XV				1930 g Körpergewicht. Urethan.
	11,40	36	82	Vor dem Aderlaß.
	11,45	34	40	Aderlaß 12 ccm.
	11,59	40	72	
	12,00			Injektion von 0,4 mg Helleborein.
	12,1	39	83	
	12,2	39	83	
	12,19	39	81	Schwankungen des Blutdrucks.
	12,20			Injektion von 0,6 mg Helleborein.
	12,21	39	83	
	12,23	39	80	
XVI				1630 g Körpergewicht. Urethan.
	12,24	46	100	Vor dem Aderlaß.
	12,27	42	58	Nach Aderlaß = 14 ccm.
	12,29	44	74	
	12,30	44	77	
	12,32	42	72	
	12,34	41	64	
	12,38	42	62	
	12,40	41	63	
	12,43	37	43	Nach dem zweiten Aderlaß = 6 ccm
	12,44	38	49	
	12,46	39		
	12,48	39	54	
	12,49	37	35	Nach dem dritten Aderlaß = 10 ccm.
	12,50	38	37	
	12.53	38	41	
	12,54			Injektion von 0,4 mg Helleborein.
	12,55	37	45	
	12,57	37	45	
	12,58			Injektion von 0,4 mg Helleborein.
	12,59	37	47	
	1,00	37	48	

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Pulse in 10 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen.
	1,2			Injektion von 0,4 mg Helleborein.
	1,3		49	Pulse unregelmäßig.
	1,6		48	"
	1,9			"
	1,11	36	45	
	1,16	35	42	
XVII				1960 g Körpergewicht. Urethan.
	12,45	43	91	Normal.
	12,51	38	62	Nach Aderlaß = 20 ccm während 3 Min.
	12,53	39	64	
	12,54	39	64	
	12,57	33	50	Nach Aderlaß = 4 ccm.
	1,0			Injektion 1 mg Hellebor. währ. 1 Min.
	1,3	33	59	
	1,5			
	1,7	35	64	Injektion von 1 mg Helleborein.
	1,9	34	60	
	1,13		64	
	1,14		68	}
	1,15		58	} Pulse unregelmäßig.
XVIII				1800 g Körpergewicht. Urethan.
	1,8	38	106	Normal.
	1,9	32	48	Nach Aderlaß = 20 ccm.
	1,12	33	70	
	1,13	34	82	
	1,14	33	78	
	1,15	33	76	
	1,16	33	74	
	1,18	34	68	
	1,19	34	72	
	1,26	35	76	
	1,27	35	58	Nach Aderlaß von 5 ccm.
	1,28	35	66	
	1,30	35	78	
	1,33	35	76	
	1,34			Injektion von 1 mg Helleborein.
	1,35	36	94	
	1,37	37	97	
	1,39	36	100	
	1,41	36	96	
	1,45	37	98	
	1,49	37	97	
	1,51	37	97	
	1,53			Gerinnsel.

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Pulse in 10 Sek.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen.
XIX				1870 g Körpergewicht. Urethan.
	12,42	39	104	Normal.
	12,43	33	56	Nach Aderlaß = 20 ccm.
	12,45	34	63	
	12,47	34	66	
	12,49	35	72	
	12,51	35	78	
	12,53	36	75	
	12,55	34	72	
	12,58	34	72	
	12,59	33	54	Nach zweitem Aderlaß = 6 ccm.
	1,0	33	59	
	1,2	34	62	
	1,4	35	70	
	1,6	35	74	
	1,8	35	74	
	1,9			Injektion von 1 mg Helleborein.
	1,11	35	94	
	1,13	35	94	
	1,14	35	95	
	1,16	35	94	
	1,19	35	93	
	1,25	35	92	
	1,26			Injektion von 1 mg Helleborein.
	1,28	36	98	
	1,34	36	94	
	1,40	36	92	

IV. Versuche an Herzen von Kaninchen, an welchen nach dem Verfahren von Bock das Herz von dem großen Kreislauf isoliert war.

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Blutdruck in mm Hg.	Bemerkungen.
XX			1700 g Körpergewicht. Urethan-Narkose.
	12,34	90	Vor der Injektion.
	12,36		Injektion von 0,02 mg Strophanthin.
	12,38	100	
	12,40	100	
	12,41	96	
	12,43	94	
	12,44		Injektion von 0,02 mg Strophanthin.

Versuchs-Nummer	Zeit Uhr und Min.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen.
	12,46	100	
	12,49	84	
	12,51	84	
XXI			1800 g Körpergewicht. Urethan-Narkose.
	12,48	64	Vor der Injektion.
	12,50		Injektion von 0,02 mg Strophanthin.
	12,51	74	
	12,52		Injektion von 0,02 mg Strophanthin.
	12,53	68	
	12,56	60	
XXII			1400 g Körpergewicht. Urethan.
	12,49	82	} Vor der Injektion.
	12,56	82	
	12,58		Injektion von 0,02 mg Strophanthin.
	1,00	106	
	1,4	106	
XXIII			1850 g Körpergewicht. Urethan.
	1,2	86	Vor der Injektion.
	1,5		Injektion von 0,02 mg Strophanthin.
	1,6	90	
	1,7	102	
	1,12	96	
	1,13		Injektion von 0,02 mg Strophanthin.
	1,15	94	
	1,19	78	
XXIV			1630 g Körpergewicht. Urethan.
	5,38	22	} Vor der Injektion.
	5,39	22	
	5,39½		Injektion von 0,2 mg Helleborein.
	5,40	83	
	5,41	92	
	5,44	82	
XXV			1850 g Körpergewicht. Urethan.
	12,47	56	Vor der Injektion.
	12,50		Injektion von 0,2 mg Helleborein.
	12,57	64	
	12,57½		Injektion von 0,2 mg Helleborein.
	12,58	76	
	1,00		Injektion von 0,2 mg Helleborein.
	1,2	70	
	1,4	65	

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der Resultate im Durchschnitt aller Versuche.

Steigerung	Maxim. %	Minim. %	Mittel %
I. Kaninchen mit nahezu normal hohen Druck	21	1	5,8
II. Kaninchen in der Chloralhydrat-Narkose	6	2	4
III. Kaninchen nach Aderlaß	31	10	21,8
IV. An Herzen von Kaninchen, an welche das Herz von den großen Kreislauf isoliert war	35	11	21

Überblicken wir die Gesamtresultate dieser Versuche, so ergibt sich in Bestätigung früherer Erfahrungen, daß, abgesehen von der Urethannarkose, bei normalem Zustand der Cirkulationsorgane und des Blutdrucks der Einfluß des Strophantin und Helleboreins auf den letzteren im Durchschnitt ein geringer und vor allem in den einzelnen Versuchen ein sehr ungleicher ist, so daß einem Maximum der Steigerung von 21 Proz., ein Minimum von 1 Proz. entgegensteht.

Im Durchschnitt noch geringer ist der Einfluß der beiden Stoffe an chloralisierten Tieren.

Ganz anders sind die Resultate an Tieren, an welchen der Blutdruck durch Aderlässe erniedrigt war. In diesen Fällen beträgt das Maximum der Steigerung nicht weniger als 31 Proz., das Minimum noch 10 Proz. und der Durchschnitt fast 22 Proz.

Es fragt sich nun, wie diese Verschiedenheiten zu erklären sind. In den Versuchen, in welchen das Herz nach dem Verfahren von Bock vom großen Kreislauf isoliert war, ist die unter dem Einfluß von Strophantin und Helleborein zustande kommende Steigerung des Blutdrucks eine starke. Das Maximum beträgt 35 Proz., das Minimum 11 Proz., der Durchschnitt 21 Proz.

Im Versuche XXIV, in welchem das Herz außerordentlich schwach war und der Blutdruck nur 22 mm Hg betrug, stieg er nach der Injektion von 0,2 mg Helleborein auf 83--92, so daß die Steigerung 31,8 Proz. betrug.

Diese Versuche am isolierten Herzen beweisen auf das Unzweideutigste, daß die Blutdrucksteigerung auch am Kaninchen von der eigenartigen Wirkung auf das Herz abhängt. Sie weisen aber auch darauf hin, daß bei diesen Tieren die Gefäße auf die Gestaltung der Druckverhältnisse bei Applikation dieser Stoffe von Einfluß sind, aber

nicht im Sinne einer Verengerung durch die letzteren, wie man das noch von verschiedenen Seiten namentlich für Hunde annimmt, sondern in der Weise, daß sie ihre Weite unter verschiedenen Bedingungen leicht ändern.

Nach dem bekannten Wechsel der Gefäßweite am Ohr dieser Tiere kann man vermuten, daß auch in anderen Gefäßgebieten die Gefäßweite eine sehr labile und wechselnde ist. Dafür sprechen die Versuche, in welchen Aderlässe ausgeführt werden. Der Blutdruck sinkt unmittelbar nach einem größeren Aderlaß sehr stark, steigt dann allmählich wieder und erreicht eine beträchtliche Höhe ohne indessen in meinen Versuchen auf den Stand vor dem Aderlaß zu gelangen.

In gleicher Weise verhält sich der Druck nach Aderlässen in den Versuchen von Johansson und Tigerstedt[1]). In Versuch XXVII erreicht er nach der Blutentziehung eine größere Höhe als sie vor derselben bestand.

Über diese Verhältnisse geben die Tabellen Nr. XVI—XIX Aufschluß. Die Kurve auf S. 146 veranschaulicht den Verlauf des Versuches XVIII noch näher.

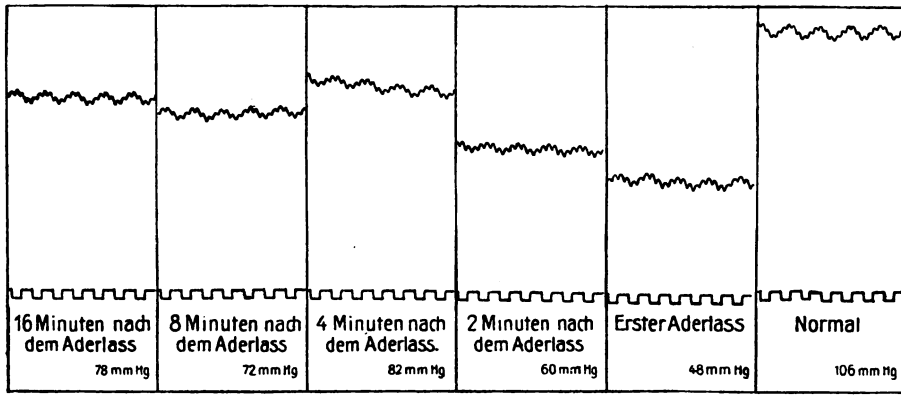
Man muß also annehmen, daß unmittelbar nach dem Aderlaß die Gefäße schlaff und weit sind und der Druck infolgedessen ein niederer ist. Dann kontrahieren sich die Gefäße langsam und der Druck steigt. Die Gefäßweite paßt sich also der Blut menge an.

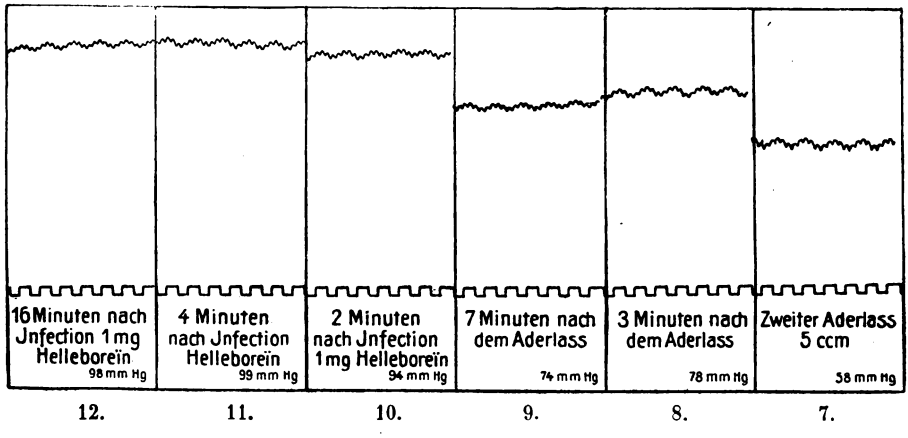
Dem Wesen nach den gleichen Vorgang, aber in entgegengesetztem Sinne müssen wir bei der Injektion von Strophantin und Helleborein an Kaninchen mit normal hohem Blutdruck annehmen. Wenn das Herz unter dem Einfluß dieser Stoffe in der Zeiteinheit mehr Blut in die Gefäße einpumpt, so erweitern sich diese, um den Druck auf der günstigen normalen Höhe zu erhalten. Bei der Injektion einer nicht zu kleinen Gabe, welche viel Blut in die Aorta beförderte, erfährt, wie z. B. in Versuch VIII, der Druck zunächst eine bedeutendere Steigerung geht dann aber infolge der Gefäßerweiterung wieder auf den gewöhnlichen Betrag zurück. So erklärt sich die öfter gemachte Beobachtung, daß die Drucksteigerung meist eine bald vorübergehende ist.

---

1) Skandinav, Archiv f. Physiol., 1. Bd. S. 384. 1889.

Versuch XVIII. Kaninchen 1800 g Körpergewicht. Urethan-Narkose (1,6 pro kg).





Es fragt sich aber weiter, warum der Druck an Kaninchen nach Aderlässen bei Applikation von Strophantin und Helleborein so bedeutend gesteigert wird, nach Chloralhydrat dagegen nur wenig, während an chloralisierten Hunden mit sehr niedrigem Blutdruck der letztere durch die Stoffe dieser Gruppe sehr stark erhöht wird. Die Erhöhung bei Kaninchen ist aber nur prozentisch eine große, nicht aber in bezug auf die absolute Höhe des Druckes. Wenn daher nach dem Aderlaß die Blutzufuhr zu den Arterien eine größere und ihre Füllung eine stärkere wird, so arbeiten die Gefäße dem nicht entgegen, sie erweitern sich nicht, weil der Druck unter

dem tolerierten normalen bleibt. Sie suchen nach dem Aderlaß durch ihre Verengerung den Druck soviel als möglich in die Höhe zu bringen und widersetzen sich nicht der weiteren Steigerung durch eine verstärkte Füllung der Gefäße. Wenn dagegen die Drucksteigerung an chloralisierten Tieren ausbleibt, so muß das in der Weise erklärt werden, daß das bei Kaninchen sehr empfindliche Herz, namentlich seine Muskulatur, gegen die Wirkung des Strophantins und Helleboreins weniger empfänglich geworden ist.

VII.

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Kgl. Universität Turin.
(Vorstand: Prof. M. Carrara).

Über den Fettgehalt des Blutes des Hundes unter normalen und unter verschiedenen experimentellen Verhältnissen (Verdauung, Hungern, Phosphor-, Phloridzin- und Chloroformvergiftung.

Von

Dr. **Leone Lattes**, Assistent.

Seitdem Christison, Professor der gerichtlichen Medizin in Edinburg, als erster Untersuchungen über den Fettgehalt des Blutes ausführte und nachwies, daß das Blut auch unter normalen Verhältnissen Fett enthält, sind zahlreiche klinische und experimentelle Arbeiten über diesen Gegenstand erschienen. Jedoch beziehen sich fast alle veröffentlichten Untersuchungen auf Lipämie, d. h. auf anormale Zustände, bei welchen der Fettgehalt des Blutes erhöht ist.

So wurde nachgewiesen, daß der Fettgehalt des Blutes zwischen äußerst weiten Grenzen schwanken kann und zwar so weit, daß z. B. im menschlichen Blute unter besonderen pathologischen Umständen, d. h. im Coma diabeticum, die sahnenartige Abscheidung äußerst großer Fettmengen beobachtet wurde, welche nach den ausgeführten Bestimmungen (Fischer, Neißer und Derlin 19 Proz., Frugoni und Marchetti 25 Proz.) sogar 20 Proz. übertrafen. Es wurden jedoch in zahlreichen anderen Fällen, in welchen die betreffende Autoren behaupteten, es handle sich um Lipämie, viel niedrigere Zahlen angegeben. Im großen und ganzen findet man zwischen den angeführten hohen Zahlen einerseits und den ganz niedrigen von Schwarz (0,34—0,48 Proz.) und Naunyn (0,55 Proz.) anderseits, eine ganze Reihe von Zwischenzahlen (vgl. die Arbeiten von Fischer, Klemperer und Umber u. a.).

Auch bei Tieren wurden unter verschiedenen experimentellen Bedingungen, unter welchen die Existenz einer Lipämie angenommen wird (Verdauung, Mästen, Hungern, Vergiftungen usw.) für den Fettgehalt des Blutes sehr verschiedene Zahlen gefunden (von etwa 0,4 Proz. bei hungernden Hunden [Bidder und Schmidt, Kumagawa und Kaneda, Daddi] bis zu 6,126 bei gemästeten Gänsen [Bleibtreu]).

Offenbar kann von einer Lipämie sicher die Rede sein, wenn der Fettgehalt des Blutes so hohe Werte erreicht, wie einige der angeführten, und a fortiori in den Fällen wo, wie oben erwähnt wurde, sich das Fett an der Oberfläche des Blutes in einer dicken milchrahmartigen Schicht ansammelt. Ganz anders und sehr unsicher ist hingegen die Beurteilung der bei weitem häufigsten Fälle, in welchen der Fettgehalt des Blutes ein niedriger ist. In der klinischen Praxis beschränkt man sich meistens darauf, daß man die Diagnose auf Lipämie stellt (Schwarz, Fischer), wenn das Blutserum laktescierend oder trübe ist und sich nach Ausschütteln mit Äther klärt. In Wirklichkeit aber dürfte man, aus Gründen, die ich bereits an anderer Stelle dargelegt habe, eine Erhöhung des Fettgehaltes des Blutes sicher nur in den Fällen annehmen, wo eine solche, durch eine quantitative Analyse des Blutes und zwar im Vergleich zu einem als normal betrachteten Kontrollblute bestimmt wurde.

Leider kann man aus der Literatur kein richtiges Urteil über den normalen Fettgehalt des Blutes und über seine Schwankungen unter physiologischen Verhältnissen gewinnen. So finden wir z. B. in der Literatur folgende Angaben: für das menschliche Blut Lecanu 0,373—0,657 bis 2,08 Proz.; Röhmann und Mühsam 0,668—0,965 Proz.; Becquerel und Rodier 0,05—0,4 Proz.; Hoppe-Seyler bis 0,8 Proz.; Bönninger 0,75—0,85 Proz.; v. Jacksch 0,05—0,15 Proz.; Schwarz 0,18—0,29 Proz. Im Serum Nasse 0,5—1,0 Proz.; Kane 1,6—2,0 Proz.; Landois 0,1—0,2 Proz. Im Hundeblute Méhu 2 Proz.; Engelhardt 0,101—0,27 Proz.; Bornstein 0,562 bis 1,096 Proz.; Kumagawa und Kaneda 0,22 Proz.; Cohnstein und Michaelis 0,1—0,2 Proz.; Abderhalden 0,38—0,4 Proz.; Reicher 0,343—0,595 Proz.; im Serum Mansfeld 0,7—1,0 Proz. ungefähr.

Bei den äußerst großen Verschiedenheiten der Zahlen, welche von den verschiedenen Seiten angegeben werden, ist die Beurteilung einer Anzahl von experimentellen Untersuchungen, nach welchen unter zahlreichen Verhältnissen ein erhöhter Fettgehalt des Blutes bestehen soll, eine sehr schwierige. So sei erwähnt die von der

Mehrzahl der Autoren angenommene (Buchanan und Thomson Charcet und Vauquelin, Virchow, Hoppe-Seyler, Naunyn, Röhrig, Neißer und Bräuning, Speck, Eimer) aber von anderen (P. Hoffmann, Bornstein, Munk, O. Frank) in Abrede gestellte Lipämie infolge von Nahrungsresorption, die Hungerlipämie (Rollet, Bidder und Schmidt, Kumagawa und Kaneda, Mieschcr, Schulz, Daddi), die Lipämie infolge von Phosphorvergiftung (Rosenfeld, Daddi, Méhu, Ménard, angefochtet von Mansfeld) von Phloridzinvergiftung (Rosenfeld, Pflüger) von Vergiftung mit Alkoholicis (Reicher) und Oleum pulegii (Bonanni).

Die Verschiedenheit der Zahlen, die angegeben werden, hängt jedenfalls, wie Bönninger angibt, von der Verschiedenheit der Methoden, die zur Bestimmung angewandt wurden, und zum Teil von der Ungenauigkeit derselben ab. Und tatsächlich kann man sagen, daß, abgesehen von den älteren und von Pflüger und seinen Schülern als fehlerhaft nachgewiesenen Methoden, alle Methoden, welche bis zu den letzten Jahren angewendet wurden, mit so vielen Fehlerquellen behaftet sind, daß man oft nicht näherungsweise den Wert der Resultate beurteilen kann, die erhalten wurden. In der Tat sind die durch die sorgfältige und wertvolle Arbeit von Kumagawa und Suto sicher bewiesenen Fehler (Verluste und Unreinheit des zur Wägung gebrachten Produktes) derart, daß man keineswegs annehmen kann, daß sie bei Bestimmungen an verschiedenen Organen und Geweben und unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen konstant seien. Beachtenswerte Daten über den Gehalt des normalen und pathologischen Blutes an Fett kann man nur unter Anwendung einer Methode gewinnen, bei welcher man das Fett frei von den stickstoff- phosphor- und schwefelhaltigen Verunreinigungen quantitativ erhalten kann, welche mit ihm nichts zu tun haben. Diese Eigenschaften besitzt die von Kumagawa und Suto ausgearbeitete Methode, welche den Vorteil bietet, daß sie ein konstantes und praktisch reines Produkt (0,07 Proz. Stickstoff) liefert, bestehend aus den Fettsäuren, gleichgültig in welcher Form diese in den analysierten Geweben enthalten sind, und aus dem Cholesterin. Obwohl sich diese Methode als sehr konstant erwiesen hat, hängt offenbar der Nachweis eines eventuellen durch Verluste bedingten Fehlers von der Entdeckung einer noch besseren Methode ab; und in der Tat konnte Shimidzu nachweisen, daß bei dem Austrocknen des Gewebes wie es bei dem Originalverfahren von Kumagawa und Suto geschieht, ein geringer Verlust stattfindet, welchen man dadurch vermeiden kann, daß man direkt das frische Gewebe analysiert.

Shimidzu gibt in seiner Arbeit an, daß, wenn man mit Blut arbeitet, die Trennung der wässerigen von der ätherischen Schicht eine sehr schwierige und mangelhafte ist. Auf diesen Übelstand führt er die beträchtlichen Verluste zurück, welche bei der Bestimmung des Fettgehaltes des Blutes stattfanden, und welche er mit einem besonderen, zum Teil auf Extrahierung mit Alkohol beruhenden Verfahren nachwies.

Ich muß nun zur richtigen Schätzung der Resultate, über welche ich weiter unten berichten werde, hervorheben, daß ich unter Anwendung des folgenden Verfahrens stets innerhalb höchstens 2—3 Stunden eine vollständige Trennung der drei bei der Kumagawa-Sutoschen Methode sich bildenden Schichten (wässerige Schicht, korniges Präzipitat, ätherische Schicht) erzielt habe: Kleine Mengen (ca. 15 g) des Blutes werden direkt aus dem Blutgefäß in einem vorher gewogenen Glase aufgesammelt und abgewogen; dann setze ich 25 ccm 20 proz. NaOH-lösung zu und erwärme dieses Gemisch im Wasserbade und zwar genau zwei Stunden lang, weil ich beobachtete, daß ein übermäßig langdauerndes Erwärmen die Trennung der Schichten stört. Nachdem die Flüssigkeit quantitativ in den Scheidetrichter gebracht und vollständig abgekühlt ist, setze ich allmählich und unter stetem Abkühlen, 15 ccm HCl 1,19, verdünnt mit 15 ccm Wasser, und 80—85 ccm Äthyläther hinzu. Nach kräftigem Schütteln findet eine vollständige Trennung der Schichten statt, sodaß ich die wässerige und ätherische Schicht ganz genau entfernen kann, und im Scheidetrichter nur das Präzipitat zurück bleibt. Im übrigen ging ich ganz genau nach den Angaben von Kumagawa und Suto vor, und zwar ohne auf irgend einen Übelstand zu stoßen.

In Anbetracht der unsicheren und widersprechenden Daten, welche man in der Literatur findet, schien es mir zweckmäßig, hier die Resultate zahlreicher Bestimmungen des Petrolätherextraktes aus dem Blute von Hunden zusammenzustellen, welche ich unter verschiedenen Bedingungen nach der soeben erwähnten Methode ausgeführt habe, und welche zum Teil bereits, zum Teil noch nicht veröffentlicht wurden. Bei einigen dieser meiner Bestimmungen wurde das getrocknete Blut analysiert, in der Mehrzahl der Fälle jedoch das Blut unmittelbar nach der Entnahme in Ätznatron gelöst, um eventuell die durch eine teilweise Zersetzung der hohen Fettsäuren unter Bildung flüchtiger Produkte bedingten Fehler zu vermeiden. Da die Menge des getrockneten Blutes stets eine verhältnismäßig geringe war und die Austrocknung rasch und bei niedriger Temperatur geschah, konnte, in den Fällen wo das trockene Blut analysiert

wurde, der Fehler kein bedeutender sein. Wie dem auch sei, ich habe die auf diesem Wege gewonnenen Zahlen mit einem * bezeichnet und sie bei der Berechnung der Durchschnittszahlen des Petrolätherextraktgehaltes des normalen Hundeblutes nicht in Betracht gezogen.

Um die normale Petrolätherextraktmenge zu erhalten, fütterte ich die Hunde immer während einiger Zeit mit fettarmer Kost, und entnahm das Blut etwa 20 Stunden nach der letzten Fütterung, bald aus der A. femoralis, bald aus der V. jugularis externa. Jede Zahl entspricht einem verschiedenen Tiere, mit Ausnahme von Nr. 18 und 20, welche sich zwar auf ein und dasselbe Tier, aber auf zwei verschiedene, mit einem Zwischenraum von einigen Tagen erfolgte Blutentnahmen beziehen.

Die Zahlen sind in steigender Reihenfolge angeordnet.

Tabelle I.

Gr Petrolätherextrakt % frisches Normalblutes.

Nr.	Venöses Blut	Nr.	Arterielles Blut
1	* (0,3033)	14	0,3006
2	* (0,3115)	15	0,3053
3	* (0,3317)	16	0,3237
4	* (0,3363)	17	0,3414
5	* (0,3572)	18	0,3816
6	0,3556	19	0,3960
7	0,3578	20	0,3967
8	0,3649	21	0,4095
9	0,3715	Mittel	0,3568(3)
10	0,3861		
11	0,3949		
12	0,3998		
13	0,4280		
Mittel	0,3823(2)		

Aus dieser Tabelle ersieht man, daß der normale Gehalt des Hundeblutes an Petrolätherextrakt zwischen 0,3 und 0,4 Gewichtsprozenten schwankt. Es ist hervorzuheben, daß, obwohl die dem venösen Blute entsprechenden Zahlen mit denjenigen, welche dem arteriellen Blute entsprechen, zum Teil übereinstimmen, im allgemeinen die maximalen, die mittleren und die minimalen Zahlen des venösen Blutes diejenigen des arteriellen übertreffen. Da jedoch keine gleichzeitige Untersuchung der beiden Blutarten bei einem und demselben Tier geschah, kann man in dieser Hinsicht aus obigen Zahlen keine sicheren Schlußfolgerungen ziehen.

Bei einer weiteren Reihe von Versuchen habe ich den Gehalt des Blutes an Petrolätherextrakt kurze Zeit nach einer fettreichen Fütterung bestimmt, so daß die Blutentnahme gerade zur Zeit der Höhe der Darmresorption stattfand. Hierbei habe ich folgende Resultate erhalten, aus welchen hervorgeht, daß tatsächlich die alimentäre Lipämie existiert:

Tabelle II.

Gr Petrolätherextrakt % frisches Blutes.

Nr.	Mahlzeit	Blutentnahme nach Stunden	Extraktmenge	Anmerkung
22	Fleisch, Öl, Brot	7	0,4558	
23	Milch	7 1/2	0,4686	
24	Fleisch, Öl, Brot, Speck	7	0,4822	Milchiges Serum
25	Fleisch, Speck, Brot	5 1/2	0,4868	
26	Fleisch, Öl, Brot	7 1/2	0,5071	
27	Suppe, Speck	6	0,5174	
28	Milch, Brot	3	0,5730	
29	„ „	5	0,5918	Milchiges Serum
30	„ „	7	0,6052	„ „
31	„ „	7 1/2	0,7653	„ „

Aus dieser Tabelle ersieht man auch, daß die Lipämie nach der Verfütterung von Milch gewöhnlich stärker und charakteristischer ist, was wahrscheinlich auf die rasche Resorption der Milch zurückzuführen ist.

In folgender Tabelle sind die Resultate dargestellt, welche ich bei Hunden im Hungerzustande erhalten habe:

Tabelle III.

Gr Petrolätherextrakt % frisches Blutes.

Nr.	Dauer des Hungers (Tage)	Gewichtsabnahme %	Extraktmenge	Best. vor dem Hungern
32	7	33	* 0.2158	Nr. 2
33	11	15,4	* 0,3152	
34	6	10	* 0,3576	Nr. 4
35	8	18,3	* 0,3619	„ 5
36	4	13,2	* 0,3828	„ 1
37	3	11,8	* 0,4003	„ 3
38	3	—	0,4110	
39	3	14,6	* 0,4414	

Die Best. Nr. 38 ist auf arterielles Blut vorgenommen, die übrigen auf venöses Blut.

Die Zahlen obiger Tabelle lassen die Zunahme des Gehaltes des Hundeblutes an Petrolätherextrakt während des Hungers sehr fraglich erscheinen; abgesehen von der ersten subnormalen Zahl, welche sich auf einen sehr herabgekommenen Hund bezieht, schwanken die übrigen mehr oder minder innerhalb der Grenzen des normalen Gehaltes.

Es ist jedoch unleugbar, daß während eines kurzdauernden Hungerns eine gewisse Zunahme zu erfolgen scheint, besonders wenn man diese Zahlen mit denjenigen vergleicht die bei dem normalen ausgetrockneten Blut erhalten wurden (Nr. 1—5). Die Zunahme ist jedoch immerhin eine sehr geringe und zwar viel geringer als diejenige, welche die oben genannten Autoren angeben, die Untersuchungen in dieser Richtung ausführten. Meine hier dargestellten Daten sind zu gering an Zahl um eine Beziehung zwischen den Schwankungen des Fettgehaltes und der Dauer des Hungerns feststellen zu können. Sie legen jedoch den Gedanken nahe, daß man die Resultate der von Daddi und Schulz nach der Methode Dermeyers ausgeführten Analysen mit einem gewissen Vorbehalt betrachten muß. Nach meiner Ansicht würde es sich lohnen, auf diesem interessanten Gebiete weitere ausgedehntere Untersuchungen vorzunehmen.

In folgender Tabelle habe ich die Zahlen des Petrolätherextraktgehaltes dargestellt, welche ich bei hungernden und mit Phloridzin vergifteten Hunden erhielt, deren Blut ich entnahm und untersuchte, als eine intensive Glykosurie und Azetonurie aufgetreten war.

Tabelle IV.

Gr Petrolätherextrakt % frisches Blutes.

Nr.	Dauer der Vergiftung (Tage)	Extraktmenge	Anmerkung
40	3	* 0,3062	Herabgekommenes Tier
41	4	* 0,4182	
42	5	* 0,4183	
43	3	* 0,4326	
44	5	* 0,4530	
45	4	* 0,4566	
46	3	* 0,4966	Milchiges Serum
47	5	* 0,5258	
48	4	* 0,5366	
49	4	* 0,5664	
50	5	* 0,6241	
51	3	* 0,8499	
52	3 1/2	* 0,8868	

Aus obigen Zahlen geht hervor, daß während der Phloridzinvergiftung znweilen eine bedeutende Zunahme des Fettgehaltes des Blutes stattfindet. In der angeführten Arbeit über die Phloridzin-Lipämie habe ich die Beziehung hervorgehoben, welche zwischen dem Grade dieser Lipämie und der Intensität der Azetonurie besteht, und die Gründe dargelegt, nach welchen man, meiner Ansicht nach, annehmen muß, daß sie auf einen Transport von Fett aus den Fettablagerungen zurückzuführen ist.

In folgender Tabelle sind die Resultate dargestellt, welche ich bei der Phosphorvergiftung erhalten habe; es sind in derselben die Dauer der Vergiftung und die verabreichte Dosis berücksichtigt:

Tabelle V.

Gr Petrolätherextrakt % frisches Blutes.

Nr.	kg	Dauer der Vergiftung Tage	Gesamtdosis P g	Extraktmenge % g	Path. Anatom. Befunde
53	6,4	2½	0,12 (subkut.)	0,3111	Fettleber, fl. Blut, spont Tod
54	4,8	19	0,85 (Magen)	0,3817	„ „ „ „
55	10	2	0,12 (subkut.)	0,4342	Fettnieren, spont. Tod
56	5,6	4	0,2 (Magen)	0,5421	Fettleber
57	8	3	0,2 „	0,5604	Fettleber, Fettnieren
58	18	4	0,2 „	0,5734	„ flüss. Blut, spont. Tod
59	8,5	3	0,14 „	0,5920	Fettherz, flüss Blut

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, kann auch bei der Phosphorvergiftung eine nicht unbeträchtliche Zunahme der Menge des Petrolätherextraktes des Blutes stattfinden. Es werden aber auch Fälle beobachtet in welchen, während das pathologisch-anatomische Bild vollständig demjenigen der Phosphorvergiftung entspricht, die Zahlen des Petrolätherextraktes normal erscheinen. Die Unterschiede welche man, im Vergleich zu den normalen Verhältnissen, sowohl beim Hungerzustande wie bei der Phloridzin- und der Phosphorvergiftung beobachtet, lassen sich durch die Annahme erklären, daß die Lipämie durch den Transport von Fett aus den Anlagerungen nach den Organen und hauptsächlich nach der Leber bedingt ist. Die Zunahme des Fettgehaltes des Blutes wird je nach der Rapidität des Transportes und je nach dem Augenblick, in welchem das Blut entnommen ist, eine verschiedene sein. Da uns die Chronologie solcher Fettwanderungen fast unbekannt ist, so ist es natürlich, daß man verschiedene Werte und zuweilen auch solche findet, die innerhalb der normalen Grenzen liegen.

Ich will schließlich einige Zahlen mitteilen, die ich bei mit Chloroform narkotisierten Tieren gefunden habe. Reicher hat behauptet, daß in solchen Fällen eine bedeutende Lipämie eintritt, und versuchte diese Erscheinung durch die Annahme zu erklären, daß die Anwesenheit des Fettes im Blute insofern eine Rolle spielt, als das Fett einen Teil des Narkotikums fixiert und somit vom Nervensystem entfernt hält. Da ich hingegen nachgewiesen habe, daß das im Überschuß im Blute vorhandene Fett die narkotische Wirkung des Chloroforms steigert, habe ich nach einem Verfahren, welches sicherere und genauere Resultate liefert als das von Reicher angewendete, nachgeprüft ob diese Lipämie wirklich eintritt. Meine Resultate habe ich in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tabelle VI.

Gr Petrolätherextrakt % frisches Blutes.

Nr.	Gewicht kg	Extraktmenge vor der Narkose	Extraktmenge nach der Narkose	Dauer der Narkose Min.
60	7,5	0,5730 (Nr. 28)	0,5216	15
61	8,5	0,5174 „ 27)	0,4782	15
62	8,2	0,3960 „ 19)	0,3706	30
63	11,5	0,3414 „ 17)	0,3671	100
64	11,5	0,3006 „ 14)	0,3012	90

Ich kann auf Grund dieser Resultate die von Reicher berichteten Beobachtungen keineswegs bestätigen. In der Tat, während bei der Narkose von kurzer Dauer eine deutliche Abnahme der im Blute enthaltenen Menge Petrolätherextraktes beobachtet wurde (die hohen Zahlen der beiden ersten Versuche sind auf die alimentäre Lipämie zurückzuführen, in welcher die Tiere sich befanden) wurde bei den langdauernden Narkosen eine sehr geringe, fast zu vernachlässigende Zunahme nachgewiesen, so klein, daß sich die Zahlen sehr den normalen näherten. Der große Unterschied zwischen diesen Resultaten nnd denjenigen Reichers, welche er unter gleichen Verhältnissen erhielt und nach welchen die Menge des Ätherextraktes fast um das Vierfache im Vergleich zur Norm vermehrt sein soll, kann offenbar nur auf der verschiedenen Bestimmungsmethode beruhen. Um diese Lipämie vorzutäuschen, genügte vielleicht eine Schwankung der beträchtlichen alkohol-ätherlöslichen Fraktion im Extrakt, welche bei dem Verfahren von Kumagawa-Suto nicht

von dem Petroläther aufgenommen ist; diese Fraktion wird von Reicher als Fett betrachtet, während sie wahrscheinlich zum Fett keine enge Beziehung hat.

Zusammenfasssung.

Der nach der Methode Kumagawa-Sutos bestimmte normale Gehalt des Blutes des Hundes an Petrolätherextrakt (höhere Fettsäuren und Cholesterin) schwankt zwischen 0,3 und 0,42 Proz. und scheint im venösen Blut etwas höher als in dem arteriellen zu sein.

Während der Resorption eines fettreichen Futters (und besonders der Milch) steigt der Gehalt des Blutes an Petrolätherextrakt fast bis auf das Doppelte.

Eine bedeutende Zunahme des Petrolätherextraktes kann bei der Phloridzin- und der Phosphorvergiftung eintreten.

Im kurzdauernden Hungerzustande kann eine geringe Zunahme stattfinden; im langdauernden ist eine solche nicht sicher nachweisbar.

Während der Chloroformnarkose, selbst wenn diese sehr lange dauert, ist keine merkbare Zunahme des Petrolätherextraktes nachweisbar.

Literaturverzeichnis.

(Die nicht angegebene Autoren sind aus der Arbeit Fischers entnommen.)

Abderhalden, Lehrbuch der phys. Chemie 592, 1906.
Bidder u. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel 328, 1852.
Bleibtreu, Pflügers Archiv 85, 345, 1901.
Bonanni, Arch. di Farmacol, e Sc. aff. 2, 97, 1903.
Bönniger, Zeitschrift für klin. Med., 42, 65, 1901.
Bornstein, Inaug. Diss., Breslau 1887.
Christison, Edinburgh, med. and surg. Journal n. 39, 1831.
Cohnstein u. Michaelis, Pflügers Archiv 65, 473, 1897.
Daddi, Sperimentale 406, 1897; Id. 43 u. 215, 1898.
Eimer, zit. von Landois Handb. der Physiol.
Engelhardt, Deutsches Archiv für klin. Med., 70, 182, 1901.
Fischer, Virchows Archiv 172, 30 u. 128, 1903.
Frugoni u. Marchetti, Policlinico, 16, 1, 1909.
Hoppe-Seyler, Handbuch der chem. Analyse, 1903
v. Jacksch. Klin. Diagn. inn. Krankh., 1896.
Klemperer u. Umber, Zeitschrift für klin. Medizin 61, 145, 1907; 65, 340; 1908.

Kumagawa u. Kaneda, Mitt. aus der med. Fak. der Kais. Jap. Univ. Tokio III, 11, 1895.
Kumagawa u. Suto, Biochem. Zeitschr. 8, 212, 1908.
Landois, Tratt. di Fisiologia, (it. Aufl.) S. 60.
Lattes, Archiv per le Sc. med. 38 No. 10 1909; Arch. it. de Biol. 53, 235, 1910.
id. Giorn, Acc. med. Torino 1910; Archiv. it. de Biol. 55. 65. 1911; Münch. Med. Woch. 1910, No. 40.
Mansfeld, Pflügers Archiv 129, 46, 1910.
Méhu, Arch. Gen. 25, 1888 zit. aus v. Noordens Handbuch des Stoffwechsels.
Ménard, Thèse de Strasbourg, 1869.
Miescher, Histochem. u. Phys. Unters. II 321, 1897.
Naunyn, Diabetes mellitus, 2. Aufl. 1906.
Neisser u. Bräuning, Zeitschrift f. exper. Pathol. u. Therap. 4, 747, 1908.
Neisser u. Derlin, Zeitschr. f. klin. Med. 51, 428; 1904.
Reicher, Zeitschr. f. klin. Med. 65, 235, 1908.
Röhmann u. Mühsam, Pflügers Archiv 46, 383, 1890.
Rollet zit. aus Hermanns Handbuch IV 123.
Rosenfeld, Zeitschr. für klin. Med. 28, 256, 1895; Ergebn. der Phys. I 651 1902; II 50, 1903.
Shimidzu, Biochem. Zeitschr. 28, 237, 1919.
Schulz, Pflügers Archiv 65, 299; 1897.

VIII.

Aus dem Institut für exper. Pharmakologie der Universität Lemberg.
(Direktor: Prof. Dr. L. Popielski).

Zur Wirkung intravenöser Einspritzungen von konzentrierten Salz- und Zuckerlösungen.

Von

Dr. G. G. Wilenko.

Über die Funktionsveränderungen, die die Einführung von konzentrierten Salzlösungen ins Blut hervorruft, sind wir nur wenig unterrichtet, denn die meisten Arbeiten auf diesem Gebiete (Klikowicz, Münzer, Heidenheim, Hamburger, Moritz, Magnus (1) sind nur mit Bezug auf die osmotischen Verhältnisse unternommen worden. Aus dem bis nun Bekannten sei hervorgehoben: Steigerung der Diurese, Zunahme der Gerinnbarkeit des Blutes (v. d. Velden (2), Reizung des Nervensystems (Münzer (3), Veränderungen in der Sekretion des Magensaftes (Wilenko (4), und endlich die Herabsetzung des Adrenalingykosurie (Tomaszewski und Wilenko (5).

Die letzte Beobachtung hat auch den Anlaß gegeben zur Untersuchung, wie die Einführung von konzentrierten Salzlösungen den Kohlehydratstoffwechsel beeinflußt.

Zuerst wurden Versuche mit 20proz. Na-Cl Lösung, die, erwärmt, langsam in die Ohrvene des Kaninchens eingespritzt wurde, ausgeführt.

Aus der Tabelle I ist zu ersehen, daß der Eingriff eine bedeutende Hyperglykämie hervorruft, die bei Kaninchen auch nach zweitägigem Hungern zum Vorschein tritt und die bis vier Stunden andauern kann. Die Intensität der Hyperglykämie schwankt zwischen 0.16 Proz. und 0.56 Proz., beträgt aber zumeist ca. 0.25 Proz. Es war dabei noch ein möglicher Fehler auszuschließen. Aus den Untersuchungen von Magnus (1) wissen wir, daß zwecks Herstellung normaler osmotischer Verhältnisse ein Austausch von Wasser- und Salz-

Tabelle I (Kochsalzversuche).

Warme, 20proz. Kochsalzlösung wurde in die Ohrvene der Kaninchen injiziert. Der Harn wurde bis zum folgenden Tag gesammelt (wo nicht anders angegeben ist), mit Katheter begrenzt und der nächste Harn wiederum kontrolliert. Die Zuckerbestimmungen im Harn polarimetrisch, der Blutzucker nach Schenk oder Frank und Moekel. Die Zeit der Blutentnahme immer angegeben.

Versuchsnummer Datum	Gewicht Nahrung	Zeit, Menge und Konzentration der Injektion	Harn	Blut	Bemerkungen
VII 31. X. 1910	2700 g gemischte Kost	1 Uhr 48—59 10 ccm 15 proz. NaCl 5 Uhr 30—34 10 ccm 15 proz. NaCl	bis 4 Uhr 45 40 ccm zuckerfreien Harns bis 5 Uhr 55 45 ccm zuckerfreien Harns bis 7 Uhr 20 20 ccm zuckerfreien Harns		
VIII 2. XI.	2010 g Rüben	1 Uhr 31—36 7,5 ccm 20 proz. NaCl 6 Uhr 11—15 7,5 ccm 20 proz. NaCl	125 ccm zuckerfreien Harns		
IX 4. XI.	1350 g Rüben	12 Uhr 5—9 5 ccm 20 proz. NaCl 1 Uhr 8—12 4,5 ccm 20 proz. NaCl 2 Uhr 8—12 5 ccm 20 proz. NaCl	bis 2 Uhr 8 85 ccm Harn mit 0,085 g Zucker bis 5 Uhr 40 ccm zuckerfreien Harns		
X 15. XI.	1300 g Rüben	7 Uhr 25—27 5,5 ccm 20 proz. NaCl 7 Uhr 49—51 5 ccm 20 proz. NaCl	bis 7 Uhr 51 diuretischer, zuckerfreier Harn von 7 Uhr 51 21 ccm Harn mit 0,05 g Zucker Eiweiß deutlich	8 Uhr 10 entnommen Blut 0,16% Zucker	
XI 17. XI.	3200 g Rüben	1 Uhr 12—15 11 ccm 20 proz. NaCl 1 Uhr 35—39 10 ccm 20 proz. NaCl	bis 1 Uhr 35 45 ccm zuckerfreien Harns bis 2 Uhr 90 ccm mit 0,3 g Zucker bis 5 Uhr 30 24 ccm mit 0,5 g Zucker	1 Uhr 52 Blutentnahme 0,56% Zucker	

Tabelle I (Fortsetzung).

Versuchsnummer Datum	Gewicht Nahrung	Zeit, Menge und Konzentration der Injektion	Harn	Blut	Bemerkungen
XII 18. XI.	3370 g Rüben	11 Uhr 45–48 11 ccm 20 proz. NaCl 12 Uhr 7–10 8 ccm 20 proz. NaCl 12 Uhr 34–37 6 ccm 20 proz. NaCl	diuretischer, schwach reduzierender Harn	12 Uhr 43 Blutentnahme 0,52 % Zuck.	
XIII 19. XI.	2400 g Rüben	11 Uhr 39–49 16 ccm 20 proz NaCl	bis 1 Uhr 30 140 ccm Harn mit 0,33 g Zucker Spuren Eiweiß	12 Uhr 40 Blutentnahme 0,42 % Zucker	
XIV 29. XI.	2900 g Rüben	11 Uhr 52–55 11 ccm 20 proz. NaCl	diuretischer, zuckerfreier Harn	2 Uhr 10 Blutentnahme 0,184 % Zuck.	
XV 29. XI.	3050 g Rüben	6 Uhr 49–54 15 ccm 20 proz. NaCl	bis 8 Uhr 26 110 ccm diuretischen, zuckerfreien Harns	8 Uhr 26 Blutentnahme 0,247 % Zuck	Injektion in die V. jugularis
XVI 13. XII.	2400 g Rüben	11 Uhr 11–15 11 ccm 20 proz NaCl 12 Uhr 15–18 9 ccm 20 proz. NaCl 12 Uhr 45–50 5 ccm 20 proz. NaCl	198 ccm zuckerfreien Harns		
XVII 22. II. 1911	2250 g Rüben	12 Uhr 2–7 9 ccm 20 proz. NaCl	diuretischer Harn enthält Spuren von Zucker	2 Uhr 12 Blutentnahme 0,284 % Zuck.	
23. II.		2 Uhr 55–3 Uhr 9 ccm 20 proz. NaCl	diuretischer Harn mit Spuren von Zucker	6 Uhr 40 Blutentnahme 0,23 % Zuck.	
XXXVIII 22. II.	Hunger	11 Uhr 6–11 10 ccm 20 proz. NaCl	diuretischer, zuckerfr. Harn	1 Uhr 55 Blutentnahme 0,208 % Zuck.	Das Tier seit 20. II. ohne Nahrung und Wasser

molekeln zwischen Blut und Geweben im Verlaufe von 100 Minuten stattfindet. Es war denkbar, daß die Blutentnahme in einem Zeitpunkte einer Wasserverarmung geschehen ist und infolgedessen ein höherer Blutzuckergehalt vorgetäuscht wurde. Die Tatsache der gesteigerten Diurese sprach schon dagegen, doch wurden direkte Bestimmungen der Trockensubstanz des Blutes ausgeführt.

Tabelle II.

Bestimmung der Trockensubstanz im Blute.

Tier Datum	Zeit Uhr	
X 15. XI.	7 Uhr 25 7 „ 49 8 „ 10	5,5 ccm 20proz. NaCl-Lösung in die Ohrvene eingeführt „ „ „ „ „ „ „ „ Blutentnahme 3.9810 g Blut geben 0.6434 g Trockensubst. = 16.16%
XI 17. XI.	1 Uhr 1 Uhr 12 1 „ 35 1 „ 51	Blutentnahme 4.2822 g Blut geben 0.7822 g Trockensubst. = 18.32% 11 ccm 20proz. NaCl in die Ohrvene eingeführt 10 ccm „ „ „ „ „ „ Blutentnahme 6.1798 g Blut geben 1.1374 g Trockensubst. = 18.40%
XII 18. XI.	11 Uhr 45 12 „ 7 12 „ 34 12 „ 42	11 ccm 20proz. NaCl in die Ohrvene eingeführt 8 ccm „ „ „ „ „ „ 6 ccm „ „ „ „ „ „ Blutentnahme 8.4988 g Blut geben 1.7786 g Trockensubst. = 20.92%

Die Schwankungen des Wassergehaltes entsprechen den physiologischen Grenzen und können nicht zur Erklärung der Hyperglykämie herangezogen werden.

Aus der Tabelle I sehen wir weiter, daß der diuretische Harn nur wenig oder gar keinen Zucker enthält. Sogar bei sehr starker Hyperglykämie, über 0.5 Proz. sind im Harn nur Spuren von Zucker enthalten. Der Befund ist um so merkwürdiger, da nach üblicher Anschauung die Diurese den Übertritt des Blutzuckers in den Harn bedeutend erleichtern soll. (Pollak 6). In unseren Versuchen ist aber ein ganz entgegengesetztes Verhalten zu beobachten.

Die Tatsache ist nur dadurch zu erklären, daß die Niere für die Zuckermoleküle weniger durchgängig geworden ist. Diese Feststellung ist aber von weitgehender Bedeutung für unsere

Vorstellungen über das Zustandekommen der Glykosurie, denn sie zeigt aufs deutlichste, daß das Verhalten der Niere dem Blutzucker gegenüber nicht als rein passiv den physikalischen Filtrationsgesetzen entsprechend zu betrachten ist; daß vielmehr die Niere unabhängig von der Konzentration des Zuckers im Blute den Übertritt der Glykose in den Harn selbständig zu regulieren imstande ist. Dieser Umstand muß fortan sowohl bei den experimentellen Glykosurien, wie auch beim menschlichen Diabetes berücksichtigt werden. Der Harn gibt infolge der selbständigen Nierentätigkeit nicht immer die Verhältnisse im Blute richtig wieder.

Die histologische Untersuchung [1]) von Herrn Dozenten Nowicki hat eine Hyperämie in den Bowmanischen Kapseln und leichte Quellung der Epithelien der Tubuli contorti ergeben.

Wir sind dann der Frage näher getreten, wo der Ursprung der beobachteten Hyperglykämie zu suchen ist und zu welcher Gruppe der schon bekannten, sie einzureihen wäre. Zu diesem Zwecke haben wir die Salzlösung Kaninchen mit durchschnittenen nervi splanchnici eingespritzt. Die Durchschneidung geschah nach Schulze (7).

Die Tabelle III zeigt, daß bei diesen Tieren die Hyperglykämie ausgeblieben ist. Die intravenöse Einführung von konzentrierter Salzlösung wirkt also ähnlich dem Piqûre von Claude Bernard, das heißt, reizt das zentrale Nervensystem.

Um einen näheren Einblick in die weiteren Mechanismen der Hyperglykämie zu gewinnen, haben wir Glykogenbestimmungen in Leber und Muskeln ausgeführt, nachdem den Kaninchen dreimal die Salzlösung ins Blut gespritzt wurde. (Siehe Tab. IV.)

Wir sehen, daß die Muskeln fast ihr ganzes Glykogen abgegeben haben (0.006 bis 0.013 Proz. gegenüber dem normalen Gehalt von 0.4 Proz.); der Glykogengehalt der Leber liegt noch in den physiologischen Grenzen; doch ist es nicht ausgeschlossen, daß auch diese einen Teil ihres Glykogens eingebüßt hat, nur ist der Nachweis des Verlustes angesichts des Reichtums und der Schwankungen des Glykogens in der Norm, schwer festzustellen.

Es hat sich dann die Frage erhoben, wodurch eigentlich die konzentrierte Salzlösung wirksam ist; durch ihr wasserentziehendes Vermögen, was nach Münzer (8) für die Nerven einen Reiz bilden kann, oder durch ihre Joneneigenschaften.

---

1) Ich will auch an dieser Stelle Herrn Dozenten Nowichi dafür meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Tabelle III.

Intravenöse Injektion von konzentrierten Kochsalzlösungen in die Ohrvene von Kaninchen mit durchschnittenen N. splanchnici (nach Schultze). Sonst vgl. Tabelle I.

Versuchsnummer Datum	Gewicht Nahrung	Zeit, Menge und Konzentration der Injektion	Harn	Blut	Bemerkungen
XVIII 29. XII.	2350 g gemischte Nahrung	4 Uhr 10—15 Min. 8 ccm 20 proz. NaCl 4 Uhr 42—45 Min. 4 ccm 20 proz NaCl	diuretischer Harn ohne Zucker	4 Uhr 50 Min. Blutentnahme 0,138 % Zucker	27. XII. Durchschneidung der Nervi splanchnici
XIX 5. I.	2800 g gemischte Nahrung	1 Uhr 20—24 Min 10 ccm 20 proz. NaCl 1 Uhr 50—55 Min. 6 ccm 20 proz. NaCl	diuretischer Harn ohne Zucker	2 Uhr 2 Min. Blutentnahme 0,108 % Zucker	27. XII. Durchschneidung der Nervi splanchnici
9. I.	2800 g	11 Uhr 43—48 Min. 10 ccm 20 proz. NaCl 12 Uhr 20—23 Min. 6 ccm 20 proz. NaCl	diuretischer Harn ohne Zucker	12 Uhr 40 Min. Blutentnahme 0,108 % Zucker	12 Uhr 42 Min. Blutentnahme zur Bestimmung der Trockensubstanz, die — 16.73 % war. Glykogen vgl. Tabelle IV
XIXa 5. I.	2100 g gemischte Nahrung	1 Uhr 5—9 Min. 8 ccm 20 proz. NaCl 1 Uhr 50—53 Min. 5 ccm 20 proz. NaCl	diuretischer Harn ohne Zucker	1 Uhr 55 Min. Blutentnahme 0,116 % Zucker	3. I. Durchschneidung der Nervi splanchnici

Tabelle IV.

Glykogengehalt der Muskeln und Leber von Kaninchen nach intravenöser Einspritzung konzentrierter Kochsalzlösungen. Das Glykogen wurde nach Pflüger bestimmt, die erhaltene Glykoselösung nach Bertrand. Zur polarimetrischen Bestimmung war die Lösung nach Neubauer und Porges (Zentralbl. f. Physiol. und Pathol. d. Stoffwechsels 1910, Nr. 6) geklärt.

Versuchsnummer Datum	Gewicht Nahrung	Zeit, Menge, Konzentration der injizierten Lösung	Blut	Muskeln	Leber	Bemerkungen
XX 13. XII. 1910	2050 g gemischte Nahrung	10 Uhr 40—44 9 ccm 20proz. NaCl 11 Uhr 20—25 10 „ „ „ 12 Uhr 20—25 5 „ „ „			2 Uhr 20 entnomm. Leber enthält 8,9% Glykogen 61,2 g gab 6 g Zucker	Die Tiere in leichter Äthernarkose
XXI 13. XII.	2850 g gemischte Nahrung	11 Uhr 3—7 11 ccm 20proz. NaCl 11 Uhr 31—42 11 „ „ „ 12 Uhr 40—45 7 „ „ „			2 Uhr 45 entnomm. Leber enthält 4,1 % Glykogen 37,2 g = 1,64 gr. Zucker	
XXII 28. XII.	1750 g gemischte Nahrung	10 Uhr 20—25 8 ccm 20proz. NaCl 12—12,5 Uhr 5 „ „ „ 1 Uhr 10—14 8 „ „ „	2 Uhr 5 Blutentnahme 0,228% Zucker	2 Uhr 25 83 g Muskeln aus d. hinteren Füßen mit 5,6 mg Glykogen = 0,0067 %		
XXIII 7. I. 1911	2500 g gemischte Nahrung	11 Uhr 20—25 10 ccm 20proz. NaCl 12 Uhr 20—24 6 „ „ „ 1 Uhr 15—19 8 „ „ „	12 Uhr 26 Blutentnahme 0,284% Zucker	2 Uhr 25 69,2 g Muskeln aus den hinteren Füßen enthalten 0,013 % Glykogen		
XIXa 9. I.	2800 g	12 Uhr 43 - 48 10 ccm 20proz NaCl 12 Uhr 20—23 8 „ „ „ 1 Uhr 40—44 8 „ „ „	12 Uhr 40 Blutentnahme 0,108% Zucker	2 Uhr 40 102,5 g Muskeln aus den hinteren Füßen enthalten 0.351 % Glykogen		3. I durchschnitten die Nervi splanchnici

Die Anionfunktion haben wir dadurch geprüft, daß wir anstatt der NaCl-Lösung, eine annähernd äquimolekulare Na_2SO_4-Lösung in die Vene eingespritzt haben.

Die Tab. V zeigt, daß dem Anion beim Zustandekommen der Hyperglykämie keine besondere Bedeutung zuzuschreiben ist. Sowohl NaCl, wie Na_2SO_4 rufen Hyperglykämie hervor. Auch der Niere gegenüber ist kein Unterschied zu bemerken. Es fällt sogar auf, daß das Na_2SO_4 trotz seiner größeren, im Vergleich zu NaCl, diuretischen Wirkung — die Glykosurie anscheinend noch stärker hemmt. Auch die Nierendurchlässigkeit für Zucker ist von Anion unabhängig.

Um die Bedeutung des Kations für die Hyperglykämie näher kennen zu lernen, wurde zur NaCl-Lösung KCl und $CaCl_2$ zugesetzt bei fast gleichbleibender molekularer Konzentration.

Aus den angeführten Zahlen (Tab. VI) ist zu ersehen, daß es unter diesen Umständen nicht zur Hyperglykämie kommt. Auch die Muskeln weisen einen normalen Glykogengehalt auf. (Tab. IV). Die hyperglykämische Wirkung der konzentrierten NaCl-Lösung beruht also auf einer Störung des physiologischen Verhältnisses unter den einzelnen Kationen, was einen Reiz fürs zentrale Nervensystem bildet. Ähnliche Tatsachen sind schon aus den Versuchen von Overton, Höber und Loeb (9) bekannt und liefern einen neuerlichen Beweis, daß auch die Salze zu denjenigen Faktoren gehören, die die Protoplasmafunktion bestimmen.

Das hier nicht die Wertigkeit der Jonen ausschlaggebend ist, ist aus den Versuchen mit Zusatz von nur $CaCl_2$ zu ersehen. Das Zweiwertige Ca kann nicht die NaCl-Hyperglykämie verhindern. Wir erinnern auch an die von Stoklasa festgestellte Bedeutung des K für die Oxydationsprozesse in der Pflanze [1]).

Um die Frage des Kations bei der Wirkung der konzentrierten NaCl-Lösung auf die Nierendurchlässigkeit für Zucker zu entscheiden konnte nicht derselbe Weg eingeschlagen werden, denn die Kationenmischung ruft keine Hyperglykämie hervor.

Es mußte also für das Kation in anderer Weise vorgegangen werden.

---

1) Bei der von Bock und Hoffmann (10) entdeckten, dann von Brown (11) und Fischer (12) näher studierten Glykosurie nach intravenöser Einführung von verdünnten Kochsalzlösungen dürfte es sich um ähnliche Mechanismen handeln. Allerdings fehlen die Bestimmungen des Blutzuckers.

Tabelle V.

Intravenöse Injektion konzentrierter Lösungen von Na_2SO_4.

Versuchs-Nummer Datum	Gewicht Nahrung	Zeit, Menge, Konzentration der Injektion	Harn	Blut	Bemerkungen
XXIV. 1 XII. 1910	3000 g gemischte Nahrung	6 Uhr—6 Uhr 6 17,5 ccm 25 % Na_2SO_4 (Na_2SO_4 wasserfrei berechnet)	Diuretischer Harn zuckerfrei Spuren Eiweiß	6 Uhr 35 Blutentnahme 0,206 % Zucker	
XXV. 1. XII.	1500 g gemischte Nahrung	6 Uhr 35—40 9 ccm 25 % Na_2SO_4	Diuretischer Harn zucker- und eiweißfrei	7 Uhr 6 Blutentnahme 0,30 % Zucker	
XXVI. 9. III. 1911	2700 g gemischte Nahrung	1 Uhr 1,1 ccm Adren.	bis 10. III. 122 ccm Harn mit 1,05 g Zucker		
10. III.		12 Uhr 35—42 15 ccm 25 % Na_2SO_4 1 Uhr 30—37 13 ccm 25 % Na_2SO_4 2 Uhr 40 1 ccm Adrenalin	von 2 Uhr 40 bis 5 Uhr 30 55 ccm Harn mit 0,1 g Zucker		
XXVII. 14. III.	2700 g gemischte Nahrung	4 Uhr 30 1,4 ccm Adrenalin	bis 15. III. 210 ccm Harn mit 6,6 g Zucker		
15. III.		4 Uhr 40—50 14 ccm 25 % Na_2SO_4 5 Uhr 50 1,4 ccm Adrenalin	von 15. III. 5 Uhr 50 bis 16 III. 220 ccm zuckerfreier Harn	8 Uhr Blutentnahme 0,328 % Zucker	

Tabelle VI.

Intravenöse Einspritzung konzentrierter Kochsalzlösungen mit Zusatz von Kalium- und Calciumchlorid.

Versuchs-nummer Datum	Gewicht Nahrung	Zeit, Menge, Zusammensetzung der injizierten Flüssigkeit	Harn	Blut	Bemerkungen.
XXVIII 6. XII. 10	2500 g	6 Uhr 37–42 Min. 11 ccm 20proz. NaCl + 0,2 g $CaCl_2$	diuretischer Harn ohne Zucker	7 Uhr 18 Blutentnahme 0,180 % Zucker	
XXIX 20. II. 11	2500 g	12 Uhr 56 bis 1 Uhr 1 10 ccm einer Lösung von 9,0 g NaCl, 0,5 g KCl, 0,5 g $CaCl_2$ in 50 ccm Wasser. 1 Uhr 43–45 Min. 4 ccm der Lösung	„	1 Uhr 50 Blutentnahme 0,129 % Zucker	
24. II.		5 Uhr 5–10 Min. 10 ccm 20proz. NaCl 5 Uhr 35–37 Min 5 ccm 20proz. NaCl	„	5 Uhr 40 Blutentnahme 0,18 % Zucker	
XXX 27. II.	2800 g	5 Uhr 39–44 Min. 10 ccm einer Lösung von 8,4 g NaCl, 0,8 g KCl, 0 08 g $CaCl_2$ in 50 ccm Wasser. 6 Uhr 9–12 Min. 4 ccm der Lösung	„	6 Uhr 14 Blutentnahme 0,132 % Zucker	

Versuchs-nummer Datum	Gewicht Nahrung	Zeit, Menge, Zusammensetzung der injizierten Flüssigkeit	Harn	Blut	Bemerkungen
3. III.		4 Uhr 45—50 Min. 10 ccm 20proz. NaCl 5 Uhr 30—32 Min. 3 ccm 20proz. NaCl	Im Harn Spuren Zucker	5 Uhr 50 Blutentnahme 0,248 % Zucker	
XXXI 9. III.	2350 g	1 Uhr 11 ccm Adrenalin	208 ccm Harn mit 3,4 g Zucker		
14. III.	2500 g	1 Uhr 20—25 Min. 10 ccm der Lösung von XXX 1 Uhr 52—55 Min. 5 ccm der Lösung von XXX 4 Uhr 30 Min. 1,1 ccm Adrenalin.	vom 14. III. 4 Uhr 30 135 ccm Harn mit 1,5 g Zucker	6 Uhr 40 Blutentnahme 0,344 % Zucker	
XXXII 9. III.	2100 g	1 Uhr 1,1 ccm Adrenalin	88 ccm Harn mit 2,0 g Zucker		
14 III.	2250 g	1 Uhr 12—17 Min. 10 ccm der Lösung von XXX 1 Uhr 43—45 Min. 5 ccm der Lösung von XXX 4 Uhr 30 Min. 1,1 ccm Adrenalin	von 4 Uhr 30 140 ccm Harn mit 0,2 g Zucker		
XXXIII. 15. III.	2700 g	1 Uhr 1,4 ccm Adrenalin	130 ccm Harn mit 1,95 g Zucker	4 Uhr Blutentnahme 0,272 % Zucker	
16. III.		11 Uhr 47—52 Min. 10 ccm der Lösung von XXX 12 Uhr 10—23 Min. 5 ccm der Lösung von XXX 1 Uhr 30 Min. 1,4 ccm Adrenalin	von 1 Uhr 30 64 ccm Harn mit 0,25 g Zucker		

Bei näherer Analyse der eingangs erwähnten Beobachtung über den herabsetzenden Einfluß intravenös eingeführter Salzlösungen auf die Adrenalinglykosurie, hat sich herausgestellt, daß es sich hier um eine gesteigerte Undurchlässigkeit der Niere für den Blutzucker handelt. Um das konstante Auftreten dieser Erscheinung zu sichern, ist es vorteilhaft, die Salzlösungen in einstündigen Intervallen zwei bis dreimal einzuführen und das Adrenalin erst später einzuspritzen. Näheres in Tabelle VII.

Wir sehen, daß die intravenöse Kochsalzeinführung die Adrenalinhyperglykämie ungestört auftreten läßt; der Harnzucker ist aber sehr bedeutend herabgedrückt. Dieselben Kaninchen scheiden bei sonst gleichen Bedingungen viel größere Zuckermengen im Harne aus, wenn dieselbe Adrenalinmenge allein eingespritzt wurde. Wir sind berechtigt anzunehmen, daß die Nieren unter dem Einflusse der eingeführten Kochsalzlösung auch für den Zucker der Adrenalinhyperglykämie weniger durchgängig geworden sind. Es war jetzt möglich, die Funktion des Kations mit Bezug auf die Durchlässigkeit der Niere für Zucker einer Prüfung zu unterziehen. Wir haben der NaCl-Lösung KCl und $CaCl_2$ zugesetzt und diese intravenös eingeführt; nachher wurde genau wie bei den Versuchen mit reinem NaCl das Adrenalin eingespritzt und die Zuckermenge im Harne und Blute festgestellt.

Die Tabelle VI zeigt, daß die Durchlässigkeit der Niere für Zucker bei Einführung von NaCl + KCl + $CaCl_2$ dieselben Veränderungen erleidet wie bei reinem NaCl und ist also auch vom Kation unabängig.

Es ist anzunehmen, daß die beobachteten Veränderungen in der Funktion der Niere lediglich durch die osmotischen Wirkungen der eingeführten Salzlösungen hervorgerufen werden. Der physikalische Zustand des Nierenzellenprotoplasmas wird wahrscheinlich durch Schwankungen seines Wassergehaltes derart verändert, daß die großen Zuckermoleküle es nicht passieren können. Die Veränderung kann dann wieder zurücktreten (Versuch 6).

Es ist zu beachten, daß dasselbe Agens gleichzeitig eine Hyperglykämie und eine Herabsetzung der Durchlässigkeit der Niere für Zucker hervorrufen kann; es sind dabei verschiedene Mechanismen tätig.

Angesichts dessen, daß für die Durchlässigkeit der Niere osmotische Faktoren maßgebend sind, lag der Gedanke nahe, zu prüfen,

ob auch der osmotische Einfluß, der durch die Anwesenheit einer größeren Zuckermenge im Blute bedingt ist, sich in ähnlicher Weise geltend machen kann. Freilich mußte in Betracht gezogen werden, daß die intravenöse Einspritzung von Zuckerlösungen den Versuch erheblich kompliziert und einheitliche Resultate nicht zu erwarten sind. Es ist bekannt, daß bei intravenöser Einführung konzentrierter Zuckerlösungen nur ein kleiner Teil die Niere passiert (Brassol (13) eigene Versuche Tier XXXVI), ein Teil des Zuckers wird als Glykogen in der Leber deponiert, (nach Popielski 14 bis 20 Proz). Über das Schicksal der restlichen Glykose sind wir nicht genau unterrichtet; im Blute jedenfalls befindet sie sich nicht. Die osmotischen Schwankungen im Blute können nur kurzdauernd sein und andererseits kann das große Glykogendepot der Leber und die dadurch bedingte starke Hyperglykämiefähigkeit der Versuchstiere kleine Durchlässigkeitsveränderungen in der Niere ganz verdecken.

Aus den zahlreichen Versuchen, die in dieser Richtung ausgeführt wurden und die tatsächlich verschiedenartig ausgefallen sind, führen wir einige als Beispiel an. (Tab. VIII).

Es ist aus den angegebenen Zahlen jedenfalls zu entnehmen, daß die Anwesenheit größerer Zuckermengen im Blute die Durchlässigkeit der Niere für Glykose verändern kann. Dieser Vorgang äußert sich einmal als gesteigerte Durchlässigkeit (Tier 37), wo Glykosurie trotz normaler Blutzucker-Verhältnisse auftritt (dasselbe berichtet Brassol bei Hunden beobachtet zu haben); ein anderes Mal als verminderte Durchlässigkeit (Tier 34 und 35), wo trotz bedeutender Hyperglykämie die Adrenalinglykosurie herabgesetzt ist.

Da die Wirkung der Zuckerlösung auf den osmotischen Druck viel schwächer sein muß als diejenige der Salzlösungen, da weiter bei den Salzlösungen nur die verminderte Durchlässigkeit der Niere iür Zucker zum Vorschein kommt[1]), ist anzunehmen, daß beide Veränderungen nur Stadien desselben im. Protoplasma der Nierenzellen vor sich gehenden Prozesses bilden, und es ist wahrscheinlich, daß die gesteigerte Durchlässigkeit als die erste Phase aufzufassen ist.

Die Bedeutung der angeführten Ergebnisse für die Pathologie des menschlichen Diabetes wird an anderer Stelle näher erörtert werden.

---

1) Versuch X kann als solcher mit gesteigerter Durchlässigkeit gedeutet werden.

Tabelle VII.

Versuche über den Einfluß der intravenösen Einspritzung von konzentrierten Kochsalzlösungen auf die Adrenalinglykosurie. Die Kochsalzlösung war 20prozentig. Sonst wie Tabelle I.

Versuchsnummer Datum	Gewicht Nahrung	Zeit, Menge der injizierten Flüssigkeit.	Harn	Blut	Bemerkungen
I 26. XI. 09	3320 g weiße Rüben	1,5 ccm Adrenalin	enthält 5,7 g Zucker		
30. XI.	3320 g Rüben	10 Uhr 32—42 10 ccm 20proz. NaCl 11 Uhr 20 1,5 ccm Adrenalin	von 11 Uhr 20 Harn gesammelt enthält 2,5 g Zucker	1 Uhr 20 Blutentnahme 0,453 % Zucker	
II. 7. XII.	2700 g Rüben	11 Uhr 1,5 ccm Adrenalin	187 ccm Harn 2,4 g Zucker	1 Uhr Blutentnahme 0,323 % Zucker	
13. XII.	Rüben	3 Uhr 3—6 9 ccm 20proz. NaCl			
14. XII.	2220 g	11 Uhr 15—21 8 ccm 20proz. NaCl 12 Uhr 5 1,4 ccm Adrenalin	von 11 Uhr 15 163 ccm Harn mit 0,95 g Zucker	2 Uhr 5 Blutentnahme 0,350 % Zucker	
III. 7. I. 1910	3050 g Rüben	11 Uhr 1,5 ccm Adrenalin	264 ccm Harn m. 6,2 g Zucker	1 Uhr Blutentnahme 0,495 % Zucker	
10. I.		11 Uhr 10—19 10 ccm 20proz. NaCl			
11. I.		12 Uhr 20—30 10 ccm 20proz. NaCl			
12. I.	2600 g	11—11 Uhr 10 10 ccm 20proz. NaCl 1 Uhr 1,3 ccm Adrenalin	von 1 Uhr 195 ccm Harn mit 1,68 g Zucker	3 Uhr Blutentnahme 0,40 % Zucker	
IV. 14. IV.	2200 g Kartoffeln	1,5 ccm Adrenalin	100 ccm Harn mit 6 g Zucker		

Versuchs-nummer Datum	Gewicht Nahrung	Zeit, Menge der injizierten Flüssigkeit.	Harn	Blut	Bemerkungen
16. IV.		11 Uhr 15—23 10 ccm 20proz. NaCl 12 Uhr 20—28 10 ccm 20proz. NaCl 1 Uhr 1,5 ccm Adrenalin	von 1 Uhr 125 ccm Harn mit 1,25 g Zucker		
V 5. XII.	2200 g Weißkr.	1,1 ccm Adrenalin	157 ccm Harn mit 2,7 g Zucker		
7. XII.	2150 g	11 Uhr 35—45 10 ccm 20proz. NaCl 1 Uhr 4—9 10 ccm 20proz. NaCl 2 Uhr 45 1,1 ccm Adrenalin	von 2 Uhr 45 31 ccm Harn ohne Zucker		
VI. 5. XII.	1950 g Weißkr.	1 ccm Adrenalin	106 ccm Harn m. 2,8 g Zucker		
7. XII.	1900 g	11 Uhr 25—30 11 ccm 20proz. NaCl 12 Uhr 45—50 11 ccm 20proz. NaCl 2 Uhr 45 1 ccm Adrenalin	von 2 Uhr 45 58 ccm Harn mit 0,46 g Zucker		
10. XII.		1 ccm Adrenalin	280 ccm Harn m. 3,4 g Zucker		
12. XII.	1920 g	12 Uhr 15—18 11 ccm 20proz. NaCl 1 Uhr 15—17 5 ccm 20proz. NaCl 2 Uhr 15—17 5 ccm 20proz. NaCl 2 Uhr 37 1 ccm Adrenalin	von 2 Uhr 37 bis 5 Uhr 35 im Harn kein Zucker	4 Uhr 30 Blutentnahm. 0,316 % Zucker	
XVIa. 5. XII.	2400 g Weißkr.	1.2 ccm Adrenalin	294 ccm Harn m. 4,2 g Zucker		
13. XII.		11 Uhr 11—15 11 ccm 20proz. NaCl 12 Uhr 15—18 9 ccm 20proz. NaCl 12 Uhr 45—50 5 ccm 20proz. NaCl 3 Uhr 1,2 ccm Adrenalin	von 3 Uhr 85 ccm Harn ohne Zucker	5 Uhr 15 Blutentnahm. 0,208 % Zucker	

Tabelle VIII.

Intravenöse Einführung konzentrierter Glykoselösungen (40 %).

Versuchs-nummer Datum	Gewicht	Zeit, Menge der injizierten Flüssigkeiten.	Harn	Blut	Bemerkungen.
XXXIV 20. II. 11	2800 g	4,30 Uhr 30 1,5 ccm Adrenalin	bis 21. II. 270 ccm Harn mit 3,34 g Zucker		
21. II.	2800 g	1 Uhr 7—12 14 ccm Glykoselösung 1 Uhr 45—51 14 ccm Glykoselösung 2 Uhr 19—21 7 ccm Glykoselösung 3 Uhr 1,5 ccm Adrenalin	von 3 Uhr bis 22. II. 151 ccm Harn mit 1,62 g Zucker	5 Uhr 55 Blutentnahm. 0,342 % Zucker	
XXXV 27. II.	2550 g	6 Uhr 30 1,1 ccm Adrenalin	bis 28. II. 103 ccm Harn mit 4,02 g Zucker		
28. II.		12 Uhr 15—19 10,5 ccm Glykoselösung 12 Uhr 45—50 11 ccm Glykoselösung 1 Uhr 24—27 5,5 ccm Glykoselösung 4 Uhr 10 1,1 ccm Adrenalin	Harn v. 4 Uhr 10 bis 1. III. 76 ccm mit 1,52 g Zuck.	6 Uhr 25 Blutentnahm. 0,442 % Zucker	
XXXVII 28. II.	2400 g	11 Uhr 11 ccm 40 % Glykoselösung 1 Uhr 11 ccm 40 % Glykoselösung	Harn von 5 Uhr 45 bis 6 Uhr 40 zuckerhaltig	5 Uhr 45 Blutentnahm. 0,06 % Zucker	
XXXVIII 28. II.	2550 g	12 Uhr 15 11 ccm Glykoselösung 12 Uhr 45 11 ccm Glykoselösung 1 Uhr 29 5,5 ccm Glykoselösung	Harn bis 4 Uhr 10 enthält in 83 ccm 1,4 g Zucker, folgend. Harn zuckerfrei.		

Zusammenfassung.

1. Intravenöse Einführung konzentrierter Salzlösungen ruft durch Reizung des zentralen Nervensystems eine Hyperglykämie hervor, wobei die Muskeln, vielleicht auch die Leber, ihr Glykogen einbüßen.

2. Der Nervenreiz ist eine Kationwirkung.

3. Intravenöse Einführung konzentrierter Salzlösungen verändert die Durchlässigkeit der Niere für Zucker. Die Erscheinung ist durch osmotische Faktoren bedingt und verläuft, wahrscheinlich, in zwei Phasen: erst eine gesteigerte und dann eine verminderte Durchlässigkeit der Niere für Zucker.

4. Intravenöse Einführung konzentrierter Glykoselösungen ruft dieselbe, nur etwas schwächere, Veränderung der Nierendurchlässigkeit für Zucker hervor, wie die Salzlösungen.

Literaturverzeichnis.

1. Magnus, Archiv für experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 44 u. 61.
2. von den Velden, Zeitschr. für exper. Pathol. und Therapie, 1909.
3. Münzer, Archiv für experim. Pathol. und Pharmak., Bd. 41.
4. Wilenko, Internat. Beiträge zur Pathol. und Therapie der Ernährungsstörungen, Bd. 2, H. 2.
5. Tomaszewski u. Wilenko, Berlin, kl. Wochenschr. 1908, No. 26.
6. Pollak, Archiv für experim. Pathol. und Pharmak., Bd. 61, S. 149.
7. Schultze, Archiv für experim. Pathol. und Pharmak., Bd. 43.
8. Münzer l. c.
9. Physikalische Chemie und Medizin von Richter u. Korangi, 1907.
10. Bock u. Hoffmann, Du Bois-Reymonds Ar., 1871.
11. Brow, Amer. Journ. of Physiol., 1904.
12. Fischer, Pflügers Archiv, Bd. 109.
13. Brassol, Archiv für Anat. und Physiol., 1894, Physiol. Abteilung.
14. Popielski, Bolnitznaja gaseta Botkina, 1897.

IX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

113. Über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der Blätter von Digitalis purpurea.

Von

Dr. med. Arnold Holste.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden in der Absicht unternommen, zu prüfen, ob die Digitalisblätter, deren Wirkungswert Professor Schmiedeberg[1]) festgestellt hatte, nach Jahr und Tag Veränderungen ihrer Wirksamkeit erfahren haben. Die von dem Kaiserlichen Gesundheitsamte gelieferten Doppelproben der Blätter A und B — Ernte 1909 — waren (je ein Glas) in uneröffnetem Zustande aufbewahrt worden und wurden von mir Anfang des Winters 1910 geöffnet. Die Ausführung meiner Experimente geschah genau in der von Professor Schmiedeberg beschriebenen Weise. Die erste Serie der Versuche wurde im Winter 1910/11, eine im April und Mai 1911 und eine dritte im Juni 1911 angestellt. Es erwies sich im Verlaufe meiner Untersuchungen als zweckmäßig, eine permanente Berieselung der Oberfläche des freischwebenden Herzens mit der Nährflüssigkeit vorzunehmen, anstatt es, wie in den Versuchen von Professor Schmiedeberg und Krailsheimer in einem kleinen Becherchen von der Nährflüssigkeit umspülen zu lassen. Bei dieser permanenten Berieselung wird eine Einwirkung nach außen gelangender, gifthaltiger Nährflüssigkeit auf die Oberfläche des Herzens sicherer verhindert, als bei Anwendung des Becherchens. Zu diesem Zwecke wurde ein mit einem Glashahn versehenes Kölbchen an dem Querarme des Williamschen Apparates in gleicher Höhe mit der Nährflüssigkeit angebracht, mit einem dünnen Kaut-

1) O. Schmiedeberg: Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von Digitalis purpurea. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak., Band 62, S. 305.

schukschlauche und dieser mit einer feinen, gebogenen Glasspitze versehen. Die letztere wurde durch einen kleinen Kork, welcher an dem Herzröhrchen des Apparates angebracht war, so hindurchgeführt, daß die ausfließenden Blutstropfen (Regulierung mit Quetschhahn an dem Kautschukschlauche) langsam, einer nach dem anderen, die Oberfläche des Herzens bespülten. Diese Bespülungsflüssigkeit war die gleiche wie die Nährflüssigkeit und wurde in einer unter dem Herzen stehenden Glasschale aufgefangen. Es war sehr interessant zu beobachten, wie prompt die diastolischen Erscheinungen, welche durch Hindurchdringen der gifthaltigen Nährflüssigkeit durch die schlaffen Herzwände und die Einwirkung des Giftes auf die äußeren Schichten der Herzmuskulatur entstehen, verschwanden, wenn die absichtlich unterbrochene Irrigation wieder einsetzte. Die Infuse wurden in dem Verhältnis von 1 : 100 hergestellt.

Die nachfolgenden Tabellen enthalten die Resultate der drei Serien meiner Versuche und die nach dem Verfahren von Professor Schmiedeberg ausgeführten Berechnungen, aus denen sich das Verhältnis des Wirkungswertes der beiden von mir geprüften Blättersorten A und B ergibt. Bei allen Berechnungen sind die mit Strophantin im Juni 1911 erhaltenen Werte zugrunde gelegt, welche mit einer von der „Chemischen Fabrik Güstrow Dr. Hillringhaus und Dr. Heilmann“ in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellten frischen Probe des krystallinischen Gratus-Strophantins erhalten wurden. Das im Winter 1910/11 und im April und Mai 1911 angewandte Strophantin wirkte aus unaufgeklärten Gründen sehr schwach; nach 0,05 mg. in 50 ccm. Nährflüssigkeit trat selbst nach einer Stunde kein Stillstand ein.

Gratus-Strophantin. Juni 1911.

Nummer der Versuche	Menge des Strophantins in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis z. Eintritt d. V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,05 mg	25	25
2	0,05 „	25	
3	0,075 „	14	14
4	0,075 „	14	
5	0,1 „	10	10
6	0,1 „	10	

Vergleicht man die Wirkung gleicher Mengen Strophantin in den vorstehenden Versuchen und in denjenigen, welche im Jahre

1910 von Professor Schmiedeberg ausgeführt worden sind, so ergeben sich folgende bemerkenswerte Differenzen.

0,05 mg Strophantin bewirkten V.-Stillstand
1910 in 32 Minuten
1911 „ 25 „
0,1 mg Strophantin bewirkten V.-Stillstand
1910 in 25 Minuten
1911 „ 10 „

Da nun im Jahre 1911

1. 0,05 mg Strophantin den V.-Stillstand in 25 Minuten
0,075 „ „ „ „ „ 14 „

herbeiführen, so entsprechen
0,075—0,050 = 0,025 mg einer Zeitdifferenz von = 11 Minuten und
0,025 : 11 = **0,00227 mg** einer Differenz von 1 Minute.

2. 0,075 mgr Stroph. : Ventr.-Stillst. in 14 Minuten
0,1 „ „ „ „ 10 „
0,1—0,075 = 0,025; 14—10 = 4;
0,025 : 4 = **0,00625 mg** pro Minute.

Die Resultate des Jahres 1910 waren folgende:

0,05 mg Strophantin bewirkten den Ventr.-Stillst. in 32 Minuten
0,1 „ „ „ „ „ „ 25 „

Also korrespondieren 0,05 mg mit einer Zeitdifferenz von 7 Min. und demnach 0,05 : 7 = 0,0071 mg mit einem Zeitminus von 1 Min.

I. Versuche im Winter 1910/11.

Nummer der Versuche	Menge des Aufgusses (1:100) in 50 ccm Nährflüssigkeit	Entsprechende Menge der Blätter	Beschaffenheit des Aufgusses	Zeit bis zum Eintritt des Ventrikelstillstandes in Minuten	Dieselbe Zeit im Durchschnitt
			Folia Digitalis A.		
1	2 ccm	0,02 g	frisch	29	
2	„	„	„	23	25,7
3	„	„	„	25	
4	3 ccm	0,03 g	„	17	
5	„	„	„	19	
6	„	„	24 Stunden alt	21	
7	„	„	48 „ „	20	20
8	„	„	24 „ „	21	
9	„	„	48 „ „	22	

Nummer der Versuche	Menge des Aufgusses (1 : 100) in 50 ccm Nährflüssigkeit	Entsprechende Menge der Blätter	Beschaffenheit des Aufgusses	Zeit bis zum Eintritt des Ventrikelstillstandes in Minuten	Dieselbe Zeit im Durchschnitt
			Folia Digitalis B.		
1	2 ccm	0,02 g	frisch	36	
2	„	„	„	32	
3	„	„	24 Stunden alt	25	29,2
4	„	„	„	28	
5	„	„	„	25	
6	3 ccm	0,03 g	frisch	21	
7	„	„	„	20	22,5
8	„	„	24 Stunden alt	25	
9	„	„	48 „ „	24	

Aus diesen Werten ergeben sich folgende Beziehungen:

Fol. Digitalis A.

1. Es bewirken den V.-Stillstand

2 ccm Inf. A = 25,7 Minuten
0,05 mg Stroph. = 25 „
Differenz = — 0,7 „
0,7 mal 0,00227 = 0,001589
0,7 „ 0,0062 = 0,00434

2 ccm A = 0,050 — 0,002 = 0,048 mg Str.
2 „ A = 0,050 — 0,004 = 0,046 „ „
0,094 : 2
2 ccm A = 0,047 mg Str.
1 „ A = **0,0235 mg Str.**

2. Es bewirken den Stillstand

0,05 mg Str. = 25 Minuten
3 ccm Inf. A = 20 „
Differenz = 5 „
5 mal 0,00227 = 0,01135
5 „ 0,0062 = 0,0130

3 ccm Inf. A = 0,050 + 0,011 = 0,061 mg Str.
3 „ „ „ = 0,050 + 0,013 = 0,063 „ „
0,124 : 2
3 ccm Inf. A = 0,062 mg Str.
1 „ „ „ = **0,021 mg Str.**

Folia Digitalis B.

1. Es verursachen den Stillstand

2 ccm Inf. B = 29,2 Minuten
0,05 mg Str. = 25 „
Differenz = — 4,2 „
4,2 mal 0,00227 = 0,009534
4,2 „ 0,0062 = 0,02604

2 ccm Inf. B = 0,050 — 0,009 = 0,041 mg Str.
2 „ „ „ = 0,050 — 0,026 = 0,024 „ „
0,065 : 2
2 ccm B = 0,032 mg Str.
1 „ „ = **0,016 mg Str.**

2. 0,05 mg Str. = 25 Minuten
3 ccm Inf. B = 22,5 „
Differenz = 2,5 „
2,5 mal 0,00227 = 0,005675
2,5 „ 0,0062 = 0,04250

3 ccm B = 0,050 + 0,006 = 0,056 mg Str.
3 „ „ = 0,050 + 0,042 = 0,092 „ „
0,148 : 2
3 ccm B = 0,074 mg Str.
1 „ „ = **0,024 mg Str.**

II. Versuche im April und Mai 1911.

Nummer der Versuche	Menge des Aufgusses (1 : 100) in 50 ccm Nährflüssigkeit	Entsprechende Menge der Blätter	Beschaffenheit des Aufgusses	Zeit bis zum Eintritt des Ventrikelstillstandes in Minuten	Dieselbe Zeit im Durchschnitt
			Folia Digitalis A.		
1	2 ccm	0,02 g	frisch	24	
2	„	„	„	25½	
3	„	„	„	25½	25
4	„	„	„	25	
5	3 ccm	0,03 g	„	21	
6	„	„	„	21½	
7	„	„	„	18	
8	„	„	„	18	20,4
9	„	„	„	22	
10	„	„	„	22	

Nummer der Versuche	Menge des Aufgusses (1 : 100) in 50 ccm Nährflüssigkeit	Entsprechende Menge der Blätter	Beschaffenheit des Aufgusses	Zeit bis zum Eintritt des Ventrikelstillstandes in Minuten	Dieselbe Zeit im Durchschnitt
			Folia Digitalis B.		
1	2 ccm	0,02 g	frisch	27½	27,25
2	„	„	„	27	
3	3 ccm	0,03 g	„	21	
4	„	„	„	21½	21,5
5	„	„	„	22	

Folia Digitalis A.

1. 2 ccm A = 25 Minuten
   0,05 mg Str. = 25 „
   Differenz = 0

   2 ccm A = 0,050
   1 „ „ = **0,025 mg Str.**

2. 0,05 mg Str. = 25 Minuten
   3 ccm A = 20,4 „
   Differenz = 4,6 „

   4,6 mal 0,00227 = 0,010442
   4,6 „ 0,0062 = 0,02852

   3 ccm A = 0,050 + 0,010 = 0,060 mgr Str.
   3 „ „ = 0,050 + 0,028 = 0,078 „ „
   0,138 : 2
   3 ccm A = 0,069
   1 „ „ = **0,023 mg Str.**

Folia Digitalis B.

1. 2 ccm B = 27,25 Minuten
   0,05 mg Str. = 25 „
   Differenz = — 2,25 „

   2,25 mal 0,00227 = 0,0051075
   2,25 „ 0,0062 = 0,013950

   2 ccm B = 0,050 — 0,005 = 0,045 mg Str.
   2 „ „ = 0,050 — 0,013 = 0,037 „ „
   0,082 : 2
   2 ccm B = 0,041 mg Str.
   1 „ „ = **0,020 mg Str.**

2. 0,05 mg Str. = 25 Minuten
3 ccm B = 21,5 „
Differenz = 3,5 „

3,5 mal 0,00227 = 0,007945
3,5 „ 0,0062 = 0,0217

3 ccm B = 0,050 + 0,007 = 0,057 mg Str.
3 „ „ = 0,050 + 0,021 = 0,071 „ „
0,128 : 2
3 ccm B = 0,064 mg Str.
1 „ „ = **0,021 mg Str.**

III. Versuche im Juni 1911.

Nummer der Versuche	Menge des Aufgusses (1 : 100) in 50 ccm Nährflüssigkeit	Entsprechende Menge der Blätter	Beschaffenheit des Aufgusses	Zeit bis zum Eintritt des Ventrikelstillstandes in Minuten	Dieselbe Zeit im Durchschnitt
			Folia Digitalis A.		
1	2 ccm	0,02 g	frisch	24	
2	„	„	„	23	23,8
3	„	„	„	24	
4	„	„	„	24	
5	3 ccm	0,03 g	„	12	
6	„	„	„	13	
7	„	„	„	14	13
8	„	„	„	13	
			Folia Digitalis B.		
1	2 ccm	0,02 g	frisch	27	
2	„	„	„	28	27,5
3	„	„	„	28	
4	„	„	„	27½	
5	3 ccm	0,03 g	„	23	
6	„	„	„	21	
7	„	„	„	21½	21,8
8	„	„	„	22	

Folia Digitalis A. Juni 1911.

1. Es führen den Stillstand herbei
0,05 mg Str. in 25 Minuten
2 ccm Aufguß A in 23,8 „
Differenz = 1,2 „

1,2 mal 0,00227 = 0,0027
0,05 + 0,0027 = 0,0527
Also wirken 2 ccm Inf. A = 0,0527 mg Str.
1 „ „ „ = **0,0263 mg Str.**

2. $\frac{0{,}100 - 0{,}075}{4} = 0{,}00625$ mg pro Minute

2 ccm A = 0,050 + 0,0062 = 0,0562 mg Str.

0,0562
+ 0,0527
2 ccm Inf. A = 0,1089 : 2 = 0,0544 mg Str. im Mittel
1 „ „ „ = **0,0272** „ „ „ „

3. 0,075 mg Str. = 14 Minuten
3 ccm A = 13 „
Differenz = 1 „

3 ccm A = 0,075 + 0,002 = 0,077 mg Str.
3 „ „ = 0,075 + 0,006 = 0,081 „ „
0,158 : 2 = 0,079 mg Str.
1 ccm A = **0,0263 mg Str.**

Folia Digitalis B. Juni 1911.

1. Den Ventrikelstillstand bewirken
2 ccm B. in 27,5 Minuten
0,050 Str. „ 25,0 „
Differenz = — 2,5 „

2,5 mal 0,00227 = 0,00567
2,5 „ 0,0062 = 0,0155

2 ccm B = 0,050 — 0,006 = 0,044 mg Str.
2 „ „ = 0,050 — 0,015 = 0,035 „ „
0,079 : 2 = 0,0395 mg im Mittel
1 ccm B = **0,0197 mg Str.**

2. 1,2 mal 0,00227 = 0,0027
1,2 „ 0,0062 = 0,0074

3 ccm B = 0,050 + 0,0027 = 0,0527 mg Str.
3 „ „ = 0,050 + 0,0074 = 0,0571 „ „
(0,1098)
0,110 : 2 = 0,055 mg Str

3 ccm B = 0,055 mg Str. im Mittel
1 „ „ = **0,0183 mg Str.** im Mittel.

Nach den vorstehenden Berechnungen entspricht der Wirkungswert der beiden Blättersorten in den drei Versuchsserien folgenden Strophantinmengen in Milligrammen:

	Blättersorte A	Blättersorte B
Im Winter 1910/11	0,0230	0,0160
	0,0210	(0,0240)
Im April und Mai 1911	0,0250	0,0200
	0,0230	0,0210
Im Juni 1911	0,0263	0,0197
	0,0272	0,0183
Gesamtmittel =	0,0243	0,0190

Bei der Verwertung der Ergebnisse der Berechnung muß die eingeklammerte Zahl 0,0240 der Blättersorte B unberücksichtigt bleiben, weil sie unzweifelhaft unrichtig ist. Diese Ziffer ist nämlich größer als die entsprechenden Zahlen der Blättersorte A, während alle übrigen Werte von B kleiner sind. Außerdem weicht sie stark von der Ziffer 0,0160 der Blättersorte B der gleichen Serie ab, während diese Zahlen in den beiden anderen Serien der Blättersorte B nur geringe Unterschiede zeigen.

Von der Blättersorte A entspricht im Mittel aus den drei Versuchsserien 1 ccm Aufguß = 0,0243 mg Strophantin und 1 ccm der Blättersorte B = 0,0190 mg Strophantin. Das Verhältnis der Wirkungswerte ist demnach wie 100 : 128, d. h. es wirkte ein Aufguß aus 100 Teilen der Blätter A so stark wie ein Infus aus 128 Teilen der Blätter B. Da nun Prof. Schmiedeberg ein Verhältnis von 100 : 134 gefunden hat, so folgt aus meinen Untersuchungen, daß das Verhältnis der Wirkungswerte beider Blätter im Laufe eines Jahres keine Verminderung erlitten hat; der kleine Unterschied von 100 : 128, statt 100 : 134 kommt praktisch nicht in Betracht. Es folgt weiter aus meinen Untersuchungen, daß, wie es Professor Schmiedeberg ausgesprochen hat, ein absoluter, auf Strophantin bezogener Wert sich für die Digitalisblätter nicht ermitteln läßt. Während in den Versuchen vom Jahre 1910 1 ccm der Blättersorte A im Durchschnitt so stark wirkten wie 0,071 mg Strophantin und 1 ccm der Blättersorte B wie 0,042 mg Strophantin, betrugen diese Zahlen in meinen Versuchen für 1 ccm in derselben Stärke und in gleicher Weise dargestellten Aufgusses, wie oben ersichtlich, für A = 0,0243 und für B = 0,0190 mg Strophantin.

Es wurden von mir nach dem gleichen Verfahren am Williamschen Apparate auch Aufgüsse geprüft, welche nach den Angaben Fockes hergestellt waren; sie wurden vor dem Zusatze zur Nährflüssigkeit verdünnt, so daß sie den von uns angewandten Aufgüssen von 1 : 100 entsprachen. Die Ergebnisse sind folgende:

Inf. Fol. Digitalis A. Focke.

2 ccm des verdünnten Aufgusses, entsprechend 0,02 g Blätter: Stillstand in 39 Minuten. 3 ccm des verdünnten Aufgusses, entsprechend 0,03 g Blätter: Stillstand in 38 Minuten.

Inf. Fol. Digitalis B. Focke.

2 ccm des verdünnten Aufgusses, entsprechend 0,02 g Blätter: Kein Stillstand (Beobachtungszeit 60 Minuten). 3 ccm des verdünnten Aufgusses, entsprechend 0,03 g Blätter: Stillstand in 46 Minuten.

Prof. Schmiedeberg hat bereits durch besondere Versuche erwiesen, daß in den Fockeschen Infusen bei weitem nicht die Gesamtheit der wirksamen Substanzen enthalten ist, sondern ein Drittel, resp. mehr derselben in den Blättern zurückbleibt, während in die nach unserer Methode hergestellten Aufgüsse fast die ganze Menge der Glykoside übergeht. Mit dieser Tatsache stimmen die Ergebnisse der obigen mit den Fockeschen Infusen angestellten Experimente überein.

Um festzustellen, ob die Temperatur bei diesen Untersuchungen eine Rolle spielt, nahm ich Frösche direkt aus dem Ranarium bei 13—14° C, sowie solche, welche 24 und 48 Stunden bei 19—20° C aufbewahrt worden waren, ohne jedoch einen bemerkenswerten Unterschied in der bis zum Ventrikelstillstand erforderlichen Zeit konstatieren zu können.

X.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Versuche zur Bestimmung der Blutmenge durch Injektion von artfremdem Serum.

Von

Dr. Johannes Schürer, Assistent der Klinik.

Von den indirekten Methoden zur Bestimmung der Blutmenge hat bisher die Kohlenoxyd-Methode von Haldane und Smith die brauchbarsten Resultate erzielt. Die mit diesem Verfahren angestellten Untersuchungen haben größeres Interesse hervorgerufen, weil sie zeigten, daß die Blutmenge des normalen Menschen erheblich kleiner sei, als man sich nach älteren Bestimmungen und Schätzungen vorgestellt hatte. Haldane ging bekanntlich so vor, daß er eine abgemessene Menge Kohlenoxyd einatmen ließ, einige Zeit später eine Blutprobe entnahm und hierin bestimmte, wieviel Prozent des Hämoglobins in Kohlenoxydhämoglobin umgewandelt worden waren. Neuerdings hat nun Haldanes Mitarbeiter Douglas Bedenken geäußert, ob nicht die Zeit zwischen der Einatmung des Kohlenoxyds und der Blutentnahme zu kurz gewählt worden sei. Wenn er nach der Zuführung des Kohlenoxyds so lange wartete, bis der Gehalt des Blutes an Kohlenoxydhämoglobin konstant geworden war, erhielt er für die Blutmenge normaler Menschen Werte von 7,5 Proz. des Körpergewichtes gegenüber den früher durchschnittlich gefundenen 4,8 Proz. Allerdings fand Douglas auf diese Weise bei einem an Hyperglobulie leidenden Menschen den unwahrscheinlich hohen Wert von 13,13 ccm Blut auf 100 g Körpergewicht, d. h. 6040 ccm Blut bei einem nur 46 kg schweren Patienten.

Die Frage, ob nicht in der relativ langen Zeit ein Teil des Kohlenoxyds aus der Blutbahn verschwindet, erscheint daher berechtigt. Hierdurch würde sich selbstverständlich ein zu hoher Wert für die Gesamtblutmenge ergeben. Nach v. Behring treffen diese Voraus-

setzungen zu, da das Kohlenoxyd sich an das Muskelhämoglobin binden kann. Bei der Untersuchung schwerer Anämien bleibt es außerdem unbekannt, ein wie großer Prozentsatz des Kohlenoxyds von dem Hämoglobin im Knochenmark gebunden wird.

In zahlreichen Versuchen ist die Verdünnung des Blutes nach Infusion von Kochsalzlösung zur Berechnung der Blutmenge verwendet worden. Oerum und später Plesch haben hiermit wohl verwertbare Ergebnisse gewonnen. Immerhin ist auch bei diesen Autoren die Abweichung gelegentlich eine recht erhebliche. Franz Müller hat diese sog. Dilutionsmethode einer eingehenden Kritik unterzogen. Bei mehrfachen Bestimmungen an demselben Tier ergaben sich sehr starke differente Resultate, häufig betrug der Fehler über 100 Prozent.

Behring und Ehrlich haben schon vor längeren Jahren den Vorschlag gemacht, die Blutmenge am lebenden Tier dadurch zu bestimmen, daß man intravenös Tetanusantitoxin injiziert und nach dem Grad der Verdünnung in der Blutbahn die Menge der Blutflüssigkeit berechnet. Vor kurzem hat Behring dies Verfahren methodisch ausgearbeitet.

Er konnte nachweisen, daß das Antitoxin relativ langsam aus der Blutbahn verschwindet, so daß man ohne Bedenken warten kann, bis eine gleichmäßige Mischung in der Blutbahn eingetreten ist. Man injiziert also eine bestimmte Menge eines genau austitrierten Tetanusantitoxins, wartet einige Minuten, entnimmt eine Blutprobe und bestimmt hierin den Antitoxingehalt. Die hierbei gewonnene Zahl gibt direkt an, wie vielfach das Antitoxin in der Blutbahn verdünnt worden ist.

Unbequem an diesem Verfahren ist es, daß man jedesmal die Antitoxinverdünnung im Tierversuch auswerten muß. Begnügt man sich mit wenigen Tieren, so müssen sich erhebliche Ungenauigkeiten ergeben.

Eine wesentliche Vereinfachung bedeutet es daher, wenn man an Stelle des Antitoxins einen Stoff injizieren kann, dessen Verdünnung sich im Reagenzglas austitrieren läßt. Das ist nun leicht möglich, wenn man artfremdes Serum intravenös einspritzt und in der später entnommenen Blutprobe den Grad der Verdünnung durch Präcipitation bestimmt.

Aus Versuchen von Hintze geht hervor, daß artfremdes Serum sich noch 13 Tage nach intravenöser Injektion in der Blutbahn nachweisen läßt. Drei Stunden nach der Injektion hatte die eingespritzte Serummenge sich noch nicht wesentlich verringert. Da ich bei meinen

Bestimmungen die Blutentnahme stets wenige Minuten nach der Injektion vornahm, so ist nicht zu befürchten, daß dann schon ein in Betracht kommender Teil des Serums aus der Blutbahn verschwunden ist.

Um die Verdünnung des Serums möglichst genau zu bestimmen, habe ich Versuche mit verschiedenen Methoden zur Präzipitinauswertung gemacht. Die genauesten Resultate erhielt ich mittels Überschichtung. In schräg gestellte Röhrchen von 80 mm Länge und 8 mm Weite wurden zunächst etwa zehn Tropfen konzentriertes Immunserum gebracht und dies dann vorsichtig mit den absteigenden Serumverdünnungen überschichtet. Die Schichtung muß eine absolut scharfe sein, was man am besten erreicht, wenn man das Serum aus dünn ausgezogenen Capillaren am Rand des Gläschens herunterlaufen läßt. Um den Grenztiter genau zu bestimmen, ist es notwendig, das Serum soweit zu verdünnen, bis nur noch ein eben sichtbarer Ring an der Berührungstrelle der beiden Flüssigkeiten entsteht. Wenn man auf diese Weise die unbekannte Verdünnung eines Serums austitrieren will, so muß man bei jeder Einzelbestimmung eine Kontrollreihe mit bekannten Verdünnungen ansetzen. Es genügt nicht, den Titer des Präzipitins einmal zu bestimmen, da dieser Titer einerseits bei der Aufbewahrung des Immunserums nicht ganz konstant bleibt und andererseits gegenüber verschiedenen Seren derselben Tierart kleine Abweichungen zeigt. Dadurch, daß man jedesmal eine Kontrollreihe ansetzt, hat man noch den Vorteil, daß man außer dem Grenztiter noch die Stärke der Praezipitation in den letzten Röhrchen zum Vergleich heranziehen kann.

Den Versuchstieren wurde eine genau abgemessene Menge (zwei bis vier ccm) artfremdes Serum in die Ohrvene injiziert. Zwei bis acht Minuten später wurden aus einer Ohrvene etwa 4 ccm Blut entnommen, mit Hirudin aufgefangen und zentrifugiert. In dem überstehenden Plasma wurde bestimmt, wie stark das eingespritzte Serum in der Blutbahn verdünnt worden war. Auf diese Weise würde nur die Menge des Blutplasmas bekannt werden. Um daraus die Blutmenge zu berechnen, müßte man in jedem Einzelfalle eine Bestimmung des Blutkörpervolumens in der Volumeneinheit machen. Dies läßt sich leicht umgehen, wenn man auch zur Herstellung der Kontrollösung zuerst Blut verwendet.

Bei mehrfachen Bestimmungen an demselben Tier muß man selbstverständlich Sera von verschiedenen Tierarten gebrauchen. Ich habe Menschen-, Rinder- und Pferdeserum benutzt.

Beschreibung eines Versuchs: Dem Kaninchen Nr. 16 werden 4 ccm Rinderserum in die Randvene des linken Ohres eingespritzt. Zwei Minuten später wird die Randvene des rechten Ohres angestochen. In fünf Minuten fließen etwa 4 ccm Blut aus der Einstichstelle, die mit Hirudin aufgefangen werden. Als Vergleichslösung werden zu 16 ccm Blut 0,4 ccm Rinderserum hinzugesetzt und gründlich durchgemischt. Beide Blutproben werden zentrifugiert. Von dem überstehenden Serum werden absteigende Verdünnungen hergestellt und mit diesen das Immunserum[1]) überschichtet. Die Vergleichslösung zeigte noch bei der Verdünnung 1 : 18000 einen schwachen Präzipitationsring. Das Blutserum des Versuchstieres präzipitierte bis 1 : 450. Da 4 ccm eingespritzt worden waren, ist

$$\frac{450\ X}{4} = 18000.$$

$$X = 160 \text{ ccm.}$$

Um die Genauigkeit der Methode zu prüfen, habe ich an einigen Kaninchen Doppelbestimmungen ausgeführt, (vgl. Tab. I). Bei den Kaninchen Nr. 18 und 23 beträgt die Differenz 16—20 Proz., sonst bleibt sie innerhalb 10 Proz. Aus der relativ guten Übereinstimmung der Resultate in den späteren Tabellen geht hervor, daß die größeren Fehler bei zunehmender Übung wohl vermieden worden sind, so daß die Fehlergrenze der Methode im allgemeinen innerhalb 10 Proz. liegen dürfte.

Tabelle I.
Doppelbestimmungen.

Nr.	Blutmenge in ccm		Blutmenge in Proz. des Körpergewichts	
	I.	II.	I.	II.
16	160	148	5,5	5,1
18	144	119	6,4	5,3
20	134	144	5,0	5,4
21	193	192	5,9	5,9
22	144	160	5,6	5,9
23	192	228	4,9	5,7
24	170	174	5,1	5,2
25	160	148	5,9	5,5

Die normale Blutmenge habe ich mit der oben beschriebenen Methode an 24 Kaninchen bestimmt. Dabei betrug der höchste gefundene Wert 6,4 Proz., der niedrigste 4,9 Proz. des Körper-

1) Als präzipitierendes Serum wurde stets Kaninchenserum verwandt.

gewichts [1]). Als Durchschnitt aus 32 Bestimmungen an den 24 Tieren ergab sich 5,66 Proz. Nach Oerum ist die für das Kaninchen mittels verschiedener Methoden gewonnene Durchschnittszahl 5,4 Proz. Oerum selbst fand mit der Infusionsmethode 5,85 Proz. Die Übereinstimmung ist also eine recht gute.

Weitere Versuche, welche die Verwertbarkeit der Methode demonstrieren sollen, betreffen die Veränderung der Blutmenge im Hunger und bei experimentell erzeugten Anämien.

Um den Einfluß des Ernährungszustandes auf die Blutmenge kennen zu lernen, habe ich bei drei normalen Tieren die Blutmenge bestimmt. Die Tiere wurden dann 6—8 Tage unzureichend gefüttert und mußten zuletzt drei Tage hungern. Die auf diese Weise erzielte Gewichtsabnahme war eine recht beträchtliche. Die Blutmenge hatte auch abgenommen, aber nicht proportional dem Gewicht. Magere Tiere haben also prozentual mehr Blut als Normaltiere (vgl. Tab. II).

Tabelle II.
Einfluß des Hungers.

Nr.	Gewicht	Blutmenge	
		in ccm	in Proz.
18 A	2255	132	5,9
18 B	1340	110	8,2
38 A	2660	150	5,6
38 B	1940	144	7,5
43 A	4320	250	5,8
43 B	3160	220	7,0

Ähnliche Verhältnisse wie die Kaninchen, die einige Zeit gehungert hatten, wiesen sechs Kaninchen auf, die schon zu anderen Versuchen benutzt und dadurch in ihrem Ernährungszustand heruntergekommen waren (vgl. Tab. III). Diese Kaninchen litten alle an sog. Stallanämie, und ich war zuerst geneigt, die prozentuale Vermehrung der Blutmenge hiermit in Zusammenhang zu bringen. Die Möglichkeit, daß hier ähnliche Verhältnisse wie bei der Chlorose vorliegen könnten, ist ja nicht von der Hand zu weisen. Aber andererseits findet sich die ungewöhnlich große Blutmenge von 8,5 Proz. und 9,3 Proz. des Körpergewichts gerade bei den extrem abgemagerten Kaninchen Nr. 11 und 12. Aus der Tatsache, daß die Blutmenge in

1) Dabei ist eine wahrscheinlich fehlerhafte Einzelbestimmung, die 7,5 Proz. ergab, nicht mitgerechnet.

keinem konstanten Verhältnis zum Körpergewicht steht, ergeben sich nicht unerhebliche Schwierigkeiten für die Beurteilung der Frage, ob in krankhaften Zuständen eine Zunahme oder Verminderung der Blutmenge eingetreten ist. Aus diesem Grunde sind z. B. die Versuche von Plesch an Hunden mit experimenteller Nephritis nicht ganz eindeutig. Nach seinen Bestimmungen beträgt die Blutmenge gesunder Hunde bis über 10 Proz. des Körpergewichts, bei zwei nephritischen Hunden fanden sich 16—17 Proz. Diese hatten die letzten 4 Tage weder gefressen, noch getrunken und waren „sehr abgemagert". Bis zu welchem Grade hier die relative Vermehrung der Blutmenge auf die Abnahme des Körpergewichts zu beziehen ist, bleibt unentschieden.

Tabelle III.
Stallanämien.

Nr.	Gewicht	Blutmenge in		Hämoglobin (Sahli) Proz.	Ernährungszustand
		ccm	Proz. des Gewichts		
9	2520	203	8,1	30	mittel
11	1170	109	9,3	40	sehr mager
12	1580	135	8,5	30	„ „
13	1620	112	6,9	45	mittelgut
14	2050	160	7,8	45	„
17	2010	164	8,2	40	„

Für den umgekehrten Fall läßt sich als Beispiel aus der menschlichen Pathologie die Karzinom-Kachexie anführen. Hier kann die relative Blutmenge normal sein. Das bedeutet aber eine Verminderung der Blutflüssigkeit infolge des Karzinoms, denn die Blutmenge würde im Verhältnis zum Körpergewicht vermehrt sein, wenn die Unterernährung durch einfache Inanition verursacht wäre.

Diese Schwierigkeiten in der Beurteilung fallen bei experimentell erzeugten pathologischen Zuständen fort, wenn man in erster Linie die Veränderung der absoluten Blutmenge berücksichtigt.

Aus der Tabelle IV ist das Verhalten der Blutmenge bei Aderlaß-Anämien ersichtlich. Unter der Rubrik A ist die Blutmenge des normalen Tieres verzeichnet, unter B die Blutmenge 24 Stunden nach einem einmaligen Aderlaß, dessen Größe im letzten Stab angegeben ist. Es zeigte sich, daß auch nach einem extrem großen Aderlaß (29 B), der ungefähr der Hälfte des gesamten Blutes entsprach, die Menge der Blutflüssigkeit nicht vermindert ist.

Tabelle IV.
Aderlaß-Anämien.

Nr.	Gewicht	Blutmenge		Hämoglobin	Erythro-cyten	Aderlaß
		in ccm	in Proz.	Proz.		ccm
23 A	3950	210	5,3	62		
C	3500	182	5,5	28		245
25 A	2720	154	5,7	65		
C	2200	142	6,5	26		170
27 A	3320	175	5,3	75	5,6	
B	„	178	5,4	55		48
C	2540	150	5,9	29	3,0	200
28 A	3250	204	6,3	66	4,8	
B	„	220	6,8	38		80
C	3170	224	7,1	38	3,5	220
29 A	3390	205	6,0	52	4,0	
B	„	200	5,9	25		100
C	2970	185	6,2	36	3,3	210
30 A	3300	188	5,7	63	4,9	
B	„	173	5,2	31		70
C	2770	187	6,8	20	2,2	220

Den Kaninchen Nr. 23—30 wurde im Laufe von 8—12 Tagen durch 6—9 Aderlässe mehr Blut entzogen, als ihrer Blutmenge entsprach. 24—48 Stunden nach dem letzten Aderlaß wurde dann die Blutmenge bestimmt. Die hierbei gefundenen Werte sind in der Tabelle IV unter C angeführt. Der Blutverlust während der Zeit der Vorbehandlung ist auch hier aus dem letzten Stab ersichtlich. Die Versuchstiere zeigten kein ganz gleichmäßiges Verhalten. Bei zweien ist die Blutmenge nicht vermindert, bei den übrigen vier sind die Zahlen etwas niedriger als bei der ersten Bestimmung. Diese geringe Abnahme der Blutmenge ist aber z. T. durch die Gewichtsabnahme erklärt, die bei den starken Blutentziehungen unvermeidbar war. Im Verhältnis zum Körpergewicht ist daher die Blutmenge bei allen Tieren mehr oder weniger erhöht.

Das Verhalten der Blutmenge bei toxischen Anämien habe ich an Tieren untersucht, die im Laufe von 12—14 Tagen durch wiederholte Injektionen von Phenylhydrazin anämisch gemacht worden waren (Tab. V). Auf die hierbei in drei Versuchen gefundene Vermehrung der Blutmenge möchte ich kein besonderes Gewicht legen, da sie nur in einem Falle (Kan. 21) erheblich über die Fehlergrenze der Methode hinausging.

Tabelle V.

Phenylhydrazin-Anämien.

Nr.	Gewicht	Blutmenge		Hämoglobin (Sahli)	Erythrocyten (Millionen)
		in ccm	in Proz.		
20 A	2660	139	5,2	60	4,9
B	2260	160	7,1	18	1,9
21 A	3250	192	5,9	60	4,8
B	3220	250	7,8	17	1,7
22 A	2690	152	5,8	60	4,3
B	2300	171	7,4	14	1,2
36 A	2810	169	6,0	62	—
B	2720	173	6,4	35	2,8
42 A	4790	290	6,1	65	5,1
B	4500	260	5,8	31	2,9

Aus den Versuchen geht also nur soviel mit Sicherheit hervor, daß die Blutmenge auch bei hochgradigen, durch Phenylhydrazin erzeugten Anämien nicht vermindert ist. Der Versuch 42 ist nicht eindeutig, da das Kaninchen während der Zeit der Anämisierung acht Junge geworfen hatte.

Die bei den experimentellen Anämien gewonnenen Resultate stehen in Übereinstimmung mit den bisher für die menschlichen Anämien bekannten Tatsachen.

Die Anwendung der beschriebenen Methode beim Menschen stößt auf Schwierigkeiten. Um dieselbe Genauigkeit wie bei kleinen Versuchstieren zu erzielen, müßte man sehr große Serummengen intravenös injizieren. Ob es möglich ist, durch die Injektion erheblich kleinerer Serummengen noch verwertbare Resultate zu erhalten, sollen weitere Versuche zeigen.

Literaturverzeichnis.

1. Behring, Über eine neue Methode der Blutmengebestimmung. 1911.
2. Douglas, Journal of Physiol. 33, 1906. p. 493.
3. Douglas, Journal of Physiol. 40, 1910.
4. Ehrlich und Lazarus, Nothnagels Handb. Bd. VIII, 1902.
5. Haldane and Smith, Journ. of Physiol. 25, 1900. p. 331.
6. Hermann, Pflügers Archiv 43, 1888. p. 239.
7. Morawitz und Siebeck, Schmiedebergs Arch. 59, 1908. p. 364.
8. Morawitz, Samml. klin. Vorträge Nr. 462, 1907.
9. Oerum, Pflügers Arch. 114, 1906. p. 1.
10. Oerum, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 93, 1908. p. 356.
11. Panum, Virch. Arch. 29, 1864. p. 290.
12. Plesch, Zeitschr. f. experm. Path. u. Therapie Bd. 6, 1909.
13. Weber und Dorner (Douglas), Arch. f. klin. Mediz. 102, 1911. p. 541.

XI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Über den toxikologischen Nachweis des Aconitins.

Von

Hermann Führer.

(Mit 4 Abbildungen und 4 Kurven).

Die für das Aconitin bekannten chemischen Reaktionen sind zur Charakterisierung des Giftes in forensischen Fällen unzureichend. Nach Gadamer[1]) „wird man sich daher in chemischer Beziehung bescheiden müssen und sich einzig und allein auf den physiologischen Versuch (durch einen Pharmakologen von Fach) zu beschränken haben". „Dem Chemiker bleibt daher die alleinige Aufgabe, das Alkaloid in möglichst reinem Zustande zu isolieren und dabei jede Zersetzung der äußerst labilen Körper zu vermeiden, da die Zersetzungsprodukte auch auf physiologischem Wege nicht mehr identifiziert werden können". „Die Extraktion nach Stas-Otto geschieht mit möglichst schwach saurem, weinsäurehaltigem Alkohol bei mäßiger Wärme. Beim Verjagen des Alkohols ist die Temperatur durch Anwendung eines Vakuums niedrig zu halten. Die von Fett durch Filtration befreite schwach saure Flüssigkeit wird mit Petroläther zur Beseitigung von Verunreinigungen ausgeschüttelt und darauf mit Natriumbikarbonat alkalisiert. Durch Ausschütteln mit Äther entzieht man der Lösung das Alkaloid. Der Verdunstungsrückstand wird in wenig Essigsäure enthaltendem Wasser gelöst, filtriert, mit Natriumbikarbonat alkalisiert und von neuem mit Äther ausgeschüttelt." Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand dient zur biologischen Prüfung. Nachstehend soll ausgeführt werden, wie diese biologische Prüfung am besten anzustellen ist und wie sich noch kleinste Aconitinmengen auf diesem Wege erkennen lassen.

Der zu prüfende Rückstand wird in wenig essigsaurem Wasser

1) J. Gadamer, Lehrbuch der chemischen Toxikologie. Göttingen 1909. S. 522.

aufgenommen, filtriert und mit soviel Natriumbikarbonatlösung versetzt, daß die Flüssigkeit möglichst neutral reagiert. Eine Ausfällung vorhandenen Alkaloids muß natürlich vermieden werden. Die Lösung bringt man auf 5 ccm und nimmt mit ihr zunächst eine Geschmacksprüfung vor. Zu dem Zwecke taucht man ein Stückchen reines Filtrierpapier in die Lösung und legt es kurze Zeit auf die Zungenspitze. Enthält die Flüssigkeit Aconitin in nennenswerten Mengen, so beobachtet man auf der Zunge nach 5—10 Minuten ein brennendes Gefühl, ähnlich demjenigen nach Verbrennung der Zunge durch heiße Speisen. Neben dieser Reizung, welche Stunden lang anhalten kann und auf eine Erregung der sensiblen Nervenenden durch das Aconitin zurückzuführen ist, beobachtet man ein Gefühl der Abstumpfung, wie nach Einwirkung von Cocain, hervorgebracht durch Lähmung der Nervenenden. Von schwachen Lösungen verbringt man am besten 1 ccm in die Gegend der Zungenspitze, läßt hier etwa eine Minute lang einwirken und entfernt sie dann aus dem Munde.

Diese Geschmacksreaktion ist für das Aconitin sehr charakteristisch und kann sogar zur Wertbestimmung von galenischen Aconitpräparaten, welche noch in vielen Ländern ausgedehnte medizinische Verwendung finden, gebraucht werden [1]).

Dieselbe Erscheinung an der Zungenspitze wie das Aconitin bringt, von toxikologisch wichtigen Substanzen, in geringerem Grade auch das Veratrin hervor, von dem sich ersteres aber weitgehend durch seine Herz- und Skelettmuskelwirkung unterscheidet.

Von den 5 ccm obiger Lösung wird 1 ccm mit 9 ccm froschisotonischer Ringerlösung verdünnt (I) und hiervon wieder 1 ccm mit weiteren 9 ccm Ringerlösung (II). Enthält die ursprüngliche Lösung des Rückstandes in den 5 ccm 1 mg kristallisiertes Aconitin so enthält der Kubikzentimeter dieser zweiten Verdünnung (II) $^1/_{500}$ mg der Substanz, eine Menge, welche sich in der unten angegebenen Weise am isolierten Froschherzen mit Sicherheit nachweisen läßt. Selbst $^1/_{1000}$ mg kann noch nachgewiesen werden.

Die Isolierung des Froschherzens geschieht nach einer einfachen, von W. Straub, mir und andern wiederholt gebrauchten Methode [2]), bei der eine Kanüle von der linken Aorta des Frosches aus in den Ventrikel eingeführt wird. Zu toxikologischen Versuchen, bei denen, wie im vorliegenden Falle, das Herz von der Giftlösung durch Aus-

1) Vgl. Frank O. Taylor. Aconite. Journal of Industrial and Engineering Chemistry. Vol. I. S. 549 (1909).

2) Genaue Beschreibung der Methode in H. Führer, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin 1911.

waschen befreit werden soll, empfiehlt sich die Verwendung der hier abgebildeten geraden Herzkanüle[1]) (Fig. 1). Fig. 2 zeigt das isolierte Froschherz (mit daran befestigter Klammer) am Kanülenende. In Fig. 3 ist eine Herzkammer dargestellt, die sich mir bei meinen Versuchen gut bewährt hat[2]), in welcher das isolierte Herz aufgehängt wird. Namentlich im Sommer erweist sich Sauerstoffzufuhr zu dem isolierten Herzen als unerläßlich. Diese geschieht durch ein am Boden der Herzkammer befindliches fein ausgezogenes Glasrohr, das mittels Gummischlauch mit einer Sauerstoffbombe verbunden wird. Der Sauerstoff perlt durch Ringerlösung, die man in die Herzkammer gibt.

Fig. 1. Herz-Kanüle.

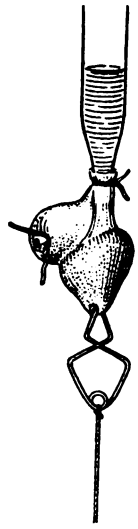
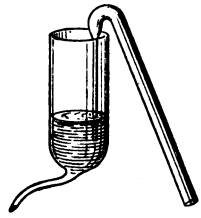


Fig. 2. Isoliertes Herz. (Natürl. Größe)

Nach Boehm[3]) unterscheidet man als Aconitin-Wirkung folgende drei Stadien am Froschherzen: 1. ein Stadium der Beschleunigung der Herzschläge; 2. ein Stadium der Herzkrämpfe; 3. ein

1) Zu pharmakologischen Untersuchungen über die Herztätigkeit ist die von Prof. Straub [Biochem. Zeitschr. Bd. 28, S. 395 (1910)] vor kurzem angegebene weitere Herzkanüle  , als mechanisch richtiger, vorzuziehen.

2) Diese Herzkammer kann durch den Mechaniker des Pharmakol. Institutes Freiburg i. B., Herrn Lantzsch, mit engen geraden oder weiten gebogenen Kanülen bezogen werden.

3) R. Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg, 1871. S. 26.

Stadium des Herzstillstandes. Das erste Stadium ist am isolierten Herzen nur dann zu beobachten, wenn die Herzaktion anfänglich eine langsame ist. Die Angabe von Boehm bezieht sich auf das Verhalten des Froschherzens in situ. Das zweite Stadium, dasjenige der „Herzkrämpfe", die heute meist als „Herzperistaltik" bezeichnet werden, ist dem Aconitin besonders eigentümlich und für seinen

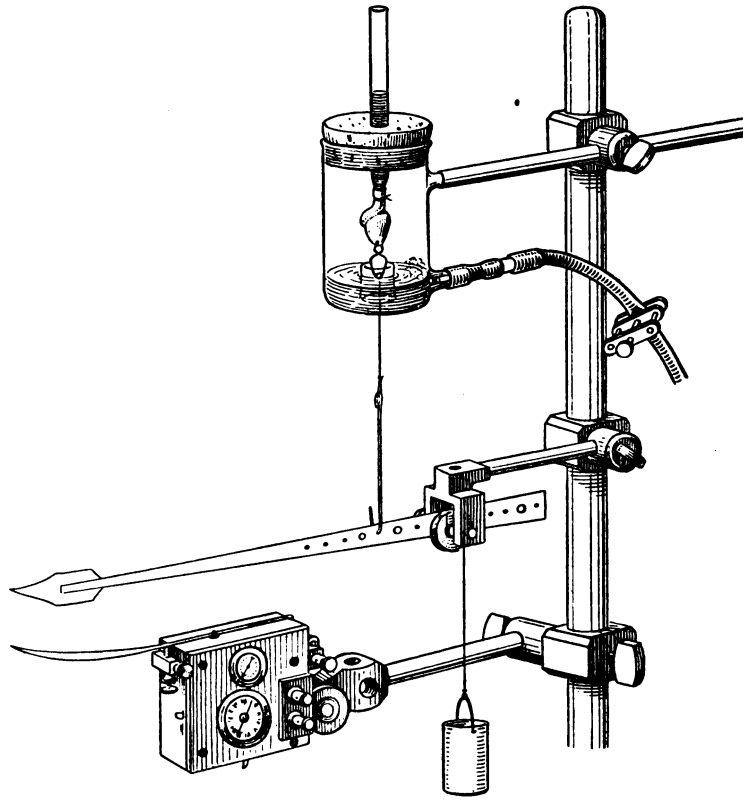


Fig. 3. Isoliertes Froschherz in Herzkammer über Ringerlösung. Sauerstoffdurchleitung. — Jaquetsche Zeitmarkieruhr.

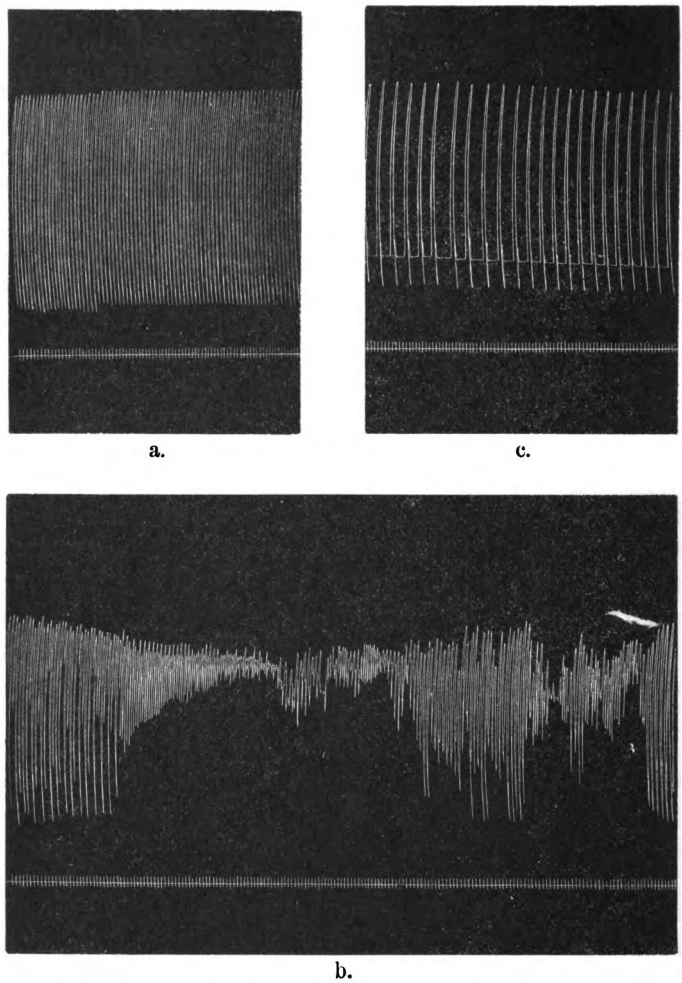
Nachweis in erster Linie verwertbar. Der Herzstillstand, als drittes Stadium, kommt bei kleinen Aconitinmengen, welche schon lange anhaltende Peristaltik hervorbringen, oft erst nach mehreren Stunden zustande.

Um am isolierten Herzen eine die charakteristische Peristaltik zeigende Kurve zu bekommen, wird man in folgender Weise vorgehen:

Man prüft zuerst die verdünnteste Lösung und zwar wird man zweckmäßig aus der obigen zweiten Verdünnung noch eine weitere (III) im Verhältnis 1 : 10 mit Ringerlösung herstellen. In das normal pulsierende Herz eines gesunden Wasserfrosches, das bis dahin mit einem Inhalt von etwa $^1/_2$ ccm Ringerlösung gearbeitet hat und von dem man eine Zeitlang die Herztätigkeit graphisch registrierte (Fig. 4a) verbringt man, nach Entleerung der Ringerlösung mit der Pipette, $^1/_2$ ccm der auf Aconitin zu prüfenden Flüssigkeit in der weitesten Verdünnung (III). Enthält die Lösung im Kubikzentimeter etwa $^1/_{1000}$ mg Aconitin, so wird man an dem Herzen folgende Beobachtungen machen können:

Ist die Herzaktion im Anfange des Versuches eine langsame, z. B. bei Kaltfröschen, so wird sie im Verlaufe von etwa 10 Minuten beschleunigt und die anfänglich hohen Pulse werden niedriger. Zweckmäßig saugt man die in der Kanüle enthaltene Lösung im Verlaufe des Versuches etwa alle 10 Minuten mit der Pipette zurück und gibt sie von neuem in das Herz. Man erreicht auf diese Weise bessere Durchmischung der Flüssigkeit. Nach etwa 20 Minuten kann sog. Halbierung am Herzen auftreten, d. h. auf zwei Vorhofspulse kommt nur ein Ventrikelpuls, was in der Aufzeichnung auf der berußten Fläche durch seltenere und meist wieder höhere Pulse zum Ausdruck kommt. Es kann dann vorübergehend ein Stadium der Periodenbildung beobachtet werden, wobei auf Serien von 2—6 normalen Pulsen ein Puls ausfällt. Die Herzaktion kann hierauf, bei dieser geringen Giftmenge, wieder eine nahezu normale werden. Ist im Verlaufe einer halben Stunde von Beginn der Vergiftung an keine weitere Wirkung, wie etwa unregelmäßige Herztätigkeit oder die durch vorübergehende fast vollständige Stillstände und auffallend unregelmäßige, abwechselnd große und kleine Pulse im Kardiogramm gekennzeichnete Peristaltik (Fig. 4b) aufgetreten, so entleert man den Herzinhalt und gibt wieder $^1/_2$ ccm derselben Verdünnung (III) in das Herz. Ist die genannte Menge von $^1/_{1000}$ mg kristallisiertem Aconitin im Kubikzentimeter der Lösung enthalten, so wird sich 20—30 Minuten nach Zugabe der neuen Menge, also jedenfalls im Verlaufe der ersten Stunde der Vergiftung mit ziemlicher Sicherheit Peristaltik einstellen, am Herzen selbst kenntlich durch wurmförmige, hin- und herwogende Bewegungen der Ventrikel- und Vorhofmuskulatur. Auf ein Stadium kleiner Pulse folgt dann meist ein solches mit großen langsameren Pulsen oder das Herz kommt nach 1—2 Stunden zum völligen diastolischen Stillstand des Ventrikels, während der Vorhof noch eine Zeitlang weiter pulsiert. Dieser Stillstand läßt

sich beseitigen. Man entleert dazu den Herzinhalt und ersetzt ihn durch Ringerlösung. Durch wiederholtes Ansaugen und Zurückpressen der Ringerlösung in den Ventrikel mit der Pipette wird das



a. c.

b.

Fig. 4. Rana esculenta 86 g. Männlich. Isoliertes Herz.
Vergiftung durch Aconitin. cristall. HCl 1 : 100000.
a) normale Herztätigkeit. b) Peristaltik. c) finale Pulsverlangsamung.
Zeit = Sekunden. (In 3/4 Originalgröße).

Herz rhythmisch gedehnt und allmählich nimmt es wieder seine geordnete Tätigkeit auf. Die Pulse werden nach und nach größer, aber die Herzaktion ist gegenüber früher meist stark verlangsamt.

Die Herztätigkeit kann wieder vollkommen regelmäßig sein, aber der Ventrikel pulsiert langsam bei normaler Vorhoftätigkeit (Fig. 4c). 8—16 Vorhofpulse können auf eine Ventrikelkontraktion kommen. Dieses ist das letzte charakteristische Stadium der Aconitinwirkung am Froschherzen, das man jedoch bei so kleinen Giftmengen nicht immer erhält. Bei größeren Aconitindosen stellt sich dieses Stadium meist ein ohne vorhergehenden diastolischen Stillstand. Dieser kommt schließlich im Anschluß an die mehr und mehr verlangsamten Herzpulse zustande. Nach kleinen Aconitinmengen kann sich das Herz bei öfterem Auswaschen wieder vollkommen erholen.

Hat die zu prüfende Lösung im Verlaufe einer Stunde keine Peristaltik und keinen diastolischen Stillstand hervorgerufen, so entfernt man sie aus dem Herzen und prüft die nächst stärkere Konzentration (II) in der angegebenen Weise.

Es kommt, wenn auch selten, vor, daß diastolischer Stillstand des Herzens im Verlauf der ersten Stunde der Einwirkung von schwachen Aconitinlösungen eintritt ohne voraufgehende deutliche Peristaltik. Man wird dann das Herz in der angegebenen Weise mit Ringerlösung behandeln, nach Entleerung der Giftlösung. In solchen Fällen kann Peristaltik beim Auswaschen eintreten. Geht aber auch hier die Herzaktion ohne Peristaltik und Pulsverlangsamung in normale Herztätigkeit über, so gibt man von neuem die erste Giftlösung zu. Es kann jetzt immer noch Peristaltik ausgelöst werden. Ist dies nicht der Fall, so entfernt man die Lösung und prüft das Herz auf normale Reaktionsfähigkeit durch Einbringen einer Lösung von salzsaurem kristallisiertem Aconitin 1:100000. Zeigt durch diese Lösung das Herz im Verlaufe der ersten halben Stunde deutlich ausgeprägte Peristaltik, so ist es unwahrscheinlich, daß die erste zu prüfende Lösung Aconitin enthielt oder sie enthielt neben Aconitin Verunreinigungen, welche das Zustandekommen der typischen Aconitinwirkung verhindern.

Die Kurven der Fig. 4 sind einem Versuche entnommen, bei welchem das Herz eines großen Wasserfrosches mit einer Lösung von Aconitin HCl 1 : 100000 (d. h. $^1/_{100}$ mg im Kubikzentimeter) vergiftet wurde. Nach Einbringung des ersten $^1/_2$ ccm der Lösung zeigte das Herz, dessen normale Tätigkeit aus Fig. 4a zu ersehen ist, schon nach 5 Minuten die in Fig. 4b aufgezeichnete Peristaltik. Nachdem diese vorüber war, wurden die Pulse wieder größer und langsamer. Die in Fig. 4c wiedergegebenen langsamen Pulse wurden eine Stunde nach Beginn der Vergiftung aufgezeichnet, nachdem noch dreimal von neuem $^1/_2$ ccm der Lösung 1 : 100000 in das Herz

gegeben worden war. Auf dieses Stadium folgte schließlich, bei immer seltener werdenden Pulsen, der diastolische Stillstand.

Es ist zu bemerken, daß das Stadium der langsamen Pulse selbst bei der Konzentration der Aconitinlösung 1 : 10000 ($^1/_{10}$ mg im Kubikzentimeter) fast nie vor $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden eintritt. Bei dieser starken Aconitinlösung ist die Peristaltik schlecht ausgeprägt. Deshalb ist es bei Prüfung einer unbekannten Lösung angebracht, erst mit weitgehenden Verdünnungen zu beginnen. Optimale, lang andauernde Peristaltik erhält man bei Lösungen des kristallisierten Aconitins in Konzentrationen 1 : 200000 bis 1 : 500000, wobei die Menge von $^1/_2$ ccm meist ausreicht.

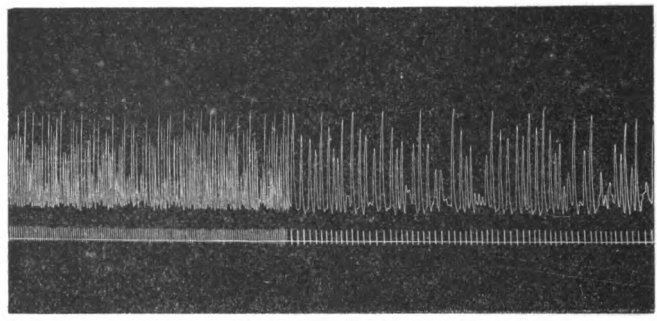


Fig. 5. Rana esculenta 35 g. Männlich. Isoliertes Herz. Peristaltik 35 Minuten nach Vergiftung mit Aconitin. cristall. HCl 1 : 200000. Zeit = Sekunden. (In $^3/_4$ Originalgröße).

Tritt die Peristaltik des Herzens schon 5—10 Minuten nach dem Einbringen der Lösung in das Herz auf, so ist sie zwar meist eine maximale aber von nicht sehr langer Dauer. Bei dieser maximalen Peristaltik entleert der Ventrikel seinen Inhalt so gut wie gar nicht, sondern dieser wird nur darin hin- und hergeschoben, was in den kleinen Pulsen der Fig. 4b zum Ausdruck kommt. In Fig. 5 ist ein Ausschnitt aus einer längeren Kurve wiedergegeben, in dem die arhythmische Tätigkeit eines Froschherzens bei schwächerer aber stundenlang anhaltender Peristaltik aufgezeichnet wurde. Eine unregelmäßige Herztätigkeit, wie sie hier bei verschiedener Geschwindigkeit des Kymographions aufgenommen wurde ist zwar meist, doch nicht immer von peristaltischen Bewegungen des Herzens begleitet, d. h. aus der Form der Kurve allein läßt sich nicht mit absoluter Sicherheit auf das Vorhandensein der für das Aconitin typischen Peristaltik schließen. Wenigstens nicht bei den schwächeren Graden

der Wirkung. Es muß dazu noch die Beobachtung des Herzens kommen. Kurven, wie Fig. 4b dürften allerdings nur bei gut ausgeprägter Peristaltik des Herzens zur Aufzeichnung gelangen.

Dem Aconitin als Ranunculaceenalkaloid sehr nahe steht das Delphinin, das zwar forensisch ohne Bedeutung ist, aber hier wegen seiner nach den Untersuchungen von Boehm[1]) dem Aconitin verwandten Herzwirkung besprochen werden soll. Im Handel (Merck) findet sich ein amorphes und ein kristallisiertes Delphinin. Bei Anwendung schwacher Lösungen beider Alkaloide in Salzform der Konzentrationen 1 : 100 000 — 1 : 50000 sah ich am isolierten Froschherzen keine auffallende Wirkung. Lösungen des amorphen Alkaloides 1 : 10000 bringen mit großer Regelmäßigkeit nach 8—10 Minuten Frequenzhalbierung des Herzens hervor, noch stärkere Lösungen erzeugen Pulsverlangsamung und führen zu diastolischem Stillstand. Lösungen des kristallisierten Produktes in Konzentration 1 : 10000

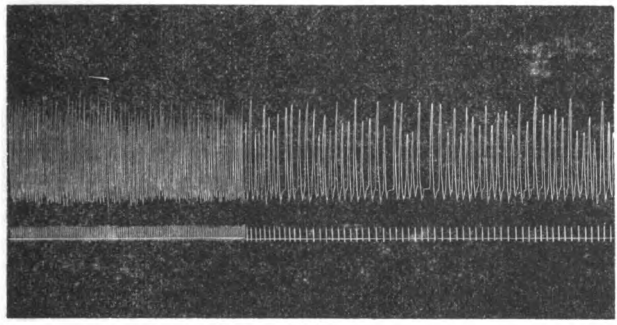


Fig. 6. Rana esculenta 32 g. Männlich. Isoliertes Herz. Herzarhythmie ohne Peristaltik 10 Minuten nach Vergiftung mit Delphinin. cristall. HCl 1 : 10000. Zeit = Sekunden.
(In 3/4 Originalgröße).

bewirken starke Herzarhythmie. Ein Ausschnitt aus einer solchen Kurve ist in Fig. 6 wiedergegeben. Die Kurve hier sieht einer solchen, die nach Aconitineinwirkung am Froschherzen aufgenommen wurde ähnlich, kann ihr in andern Fällen sogar noch ähnlicher werden, so daß man nur schwierig beide Kurven voneinander unterscheiden kann. Bei der Aufzeichnung dieser Delphininkurven beobachtet man am Herzen meist keine Peristaltik. Ausnahmsweise kann solche allerdings auftreten.

1) R. Boehm, l. c. S. 53.

Erwähnung verdient dann noch, daß auch das Veratrin am Froschherzen Peristaltik auslösen kann, die aber in der Kurve leicht von der Aconitinperistaltik zu unterscheiden ist. Ich habe Veratrinperistaltik nur nach Applikation sehr starker Lösungen des Giftes (1 : 10000) auf das Froschherz gesehen, Lösungen, welche, wie in Fig. 7, die Herztätigkeit schon stark beeinträchtigen. Beim Ersatz derselben durch Ringerlösung (Fig. 7 +) zeigt sich Peristaltik, aber neben charakteristischer Veratrinwirkung, die durch eine Verlängerung der Diastole ausgezeichnet ist. Die Veratrinperistaltik ist unter den angegebenen Bedingungen meist nur von kurzer Dauer, kann aber am Herzen noch beobachtet werden bei vollkommen regelmäßiger Tätigkeit desselben, was beim Aconitin nicht vorkommt.

Die bekannte Peristaltik des Froschherzens durch Substanzen der Digitalin- und Digitoxingruppe dürfte am isolierten Herzen kaum Gelegenheit zur Verwechselung dieser Produkte mit dem Aconitin geben. Ich habe am isolierten Froschherzen durch Glycoside

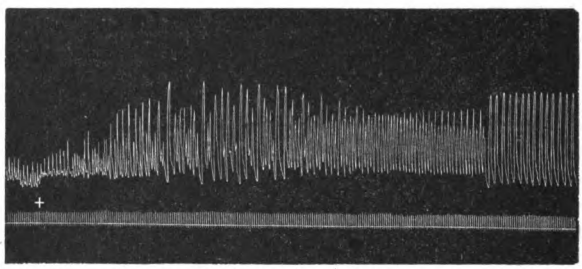


Fig. 7. Rana esculenta 30 g. Isoliertes Herz. Vergiftung durch Veratrin HCl 1 : 10000. Bei + Ersatz der Giftlösung durch Ringerlösung. Peristaltik. Zeit = Sekunden.
(In 3/4 Originalgröße).

der genannten Gruppe niemals längere Zeit andauernde Peristaltik erhalten können und dann tritt solche, wenn sie überhaupt zu beobachten ist, immer erst kurz vor dem systolischen Stillstand des Herzens auf, welch letzterer vor allem die Produkte dieser Gruppe von dem Aconitin in seiner Wirkung entfernt.

Die bisher gemachten Angaben beziehen sich auf kristallisiertes salzsaures Aconitin (Merck). Ganz denselben Verlauf der Vergiftung kann man mit amorphem salzsaurem Aconitin (Merck) bekommen, nur ist dieses schwächer wirksam als das kristallisierte Produkt. Auch mit aus einer Apotheke bezogener Tinct. Aconiti ließen sich die gleichen Erscheinungen erhalten.

10 ccm der Tinktur wurden zu der Prüfung mit 10 ccm 0,7 prozentiger Kochsalzlösung versetzt und vorsichtig auf dem Wasserbade auf 5—8 ccm eingeengt. Mit destilliertem Wasser wurde auf ein Volum von 10 ccm aufgefüllt und dann mit Ringerlösung weiter verdünnt. Nach Versuchen, welche Herr Dr. Greb anstellte, war bei einer Verdünnung 1 : 100 keine Peristaltik des Froschherzens mehr zu bekommen, hingegen regelmäßig bei einer solchen 1 : 50.

Neben den Versuchen am isolierten Herzen kommt zum toxikologischen Nachweis des Aconitins die Prüfung am ganzen Frosch in Betracht. Auch am Herzen in situ ist die Peristaltik wieder am meisten zur Charakterisierung des Aconitins geeignet. Von französischen Autoren[1]) ist bisher ausschließlich die Prüfung am ganzen Frosch zum Aconitinnachweis verwandt worden. Aber mit Unrecht, denn wie diese Untersucher selbst fanden und wie ich vollkommen bestätigen kann, kommt es durchaus nicht selten vor, daß nach beschleunigter Herzaktion, dem ersten Stadium der Wirkung nach Boehm, die verlangsamten Pulse einsetzen, ohne daß sich zwischen beide Stadien ein solches der Peristaltik einschiebt. Erzwingen läßt sich ein solches Stadium durch entsprechende Dosierung — im Gegensatz zum isolierten Herzen — am Herzen in situ nicht. Der Versuch am ganzen Tier ist darum nur anzustellen zur Kontrolle der Prüfung am isolierten Herzen bei Vorhandensein von reichlichem Material.

Im Durchschnitt genügt $^1/_{100}$ mg salzsaures kristallisiertes Aconitin, einem Wasserfrosche subkutan injiziert, um am freigelegten Herzen die verschiedenen Stadien der Aconitinwirkung zur Anschauung zu bringen. Es lassen sich an gut reagierenden Fröschen Peristaltik und finale Pulsverlangsamung am Herzen in situ genau in derselben Weise aufzeichnen, wie in den vom isolierten Herzen wiedergegebenen Kurven zu sehen ist. Zu der Prüfung narkotisiert man den Frosch durch subkutane Injektion von 2 ccm einer 10 prozentigen Urethanlösung in den Brustlymphsack. Nachdem das Tier $^1/_2$—1 Stunde nach dieser Injektion auf dem Rücken lag, fixiert man es auf einem gestielten Froschbrett, spannt dieses in ein Stativ ein und legt das Herz frei. Man registriert erst die normale Herztätigkeit und injiziert dann die zu untersuchende Lösung in den Oberschenkellymphsack. Tritt die Peristaltik am Herzen in situ auf, so kann sie auch hier

1) J. V. Laborde et H. Duquesnel. Des Aconits et de l'Aconitine. Paris 1883. p. 267. — L'Hote et Vibert, Sextuple Empoisonnement par l'Aconitine. Paris 1893.

lange Zeit hindurch bestehen bleiben. Das Aussehen des Ventrikels in diesem Stadium ist ein sehr eigentümliches: Dunkle vorgewölbte Stellen wechseln mit hellen kontrahierten ab, so daß ein Bild entsteht, das an eine Maulbeere (Kobert) erinnert. Auf das Stadium der Peristaltik folgt dann dasjenige der langsamen Pulse und schließlich Stillstand des Herzens in Diastole. Auch am Herzen in situ ist bei kleinen Dosen ($^1/_{100}$ mg) die Peristaltik besser ausgeprägt und von längerer Dauer, als bei großen Dosen ($^1/_{10}$ mg). Doch auch bei letzteren dauert es etwa eine Stunde bis zum Stillstand des Herzens.

Nach dem Gesagten kann auf Grund biologischer Prüfung kristallisiertes Aconitin noch bis herab zu $^1/_{1000}$ mg mit Sicherheit nachgewiesen werden.

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Über die Herzwirkung der Bariumionen.

Von

Prof. **N. Werschinin** (Tomsk).

Den Substanzen der Digitalingruppe kommen am Herzen zweierlei Wirkungen zu, eine systolische, die endlich zum systolischen Stillstand führt, und eine diastolische Wirkung, die besonders am Froschherzen, weit weniger am Säugetierherzen ausgeprägt ist und unter bestimmten Bedingungen den diastolischen Stillstand des isolierten Froschherzens herbeiführt. Die systolische Wirkung greift an den systolischen Apparaten an, die diastolische an dem Hemmungsapparat des Herzens; sie muß aber daselbst einen anderen, peripherer gelegenen Angriffspunkt haben als z. B. das Muscarin, da die Erscheinungen durch Atropin nicht beeinflußt werden. Je nach den Bedingungen, unter denen die Digitalissubstanzen einwirken, überwiegt am isolierten Froschherzen die systolische oder die diastolische Wirkung. In bezug auf diese Tatsachen, die besonders von Schmiedeberg[1]) hervorgehoben sind, besteht Übereinstimmung. Differenzen in der Auffassung bestehen nur in bezug auf die Ursachen des verschiedenen Verhaltens, d. h. in bezug auf die Bedingungen für den Eintritt des systolischen oder diastolischen Stillstandes.

Arbeiten der Schmiedebergschen Schule haben zunächst mitgeteilt, daß bei der Anwendung bestimmter Dosierung und der Albaneseschen Gummilösung als Durchleitungsflüssigkeit die Applikationsart für die Giftwirkung maßgebend sein kann. Endocardial angewandt riefen die Digitalissubstanzen in diesen Versuchen systolischen Stillstand hervor, diastolischen aber, wenn sie von der Außenfläche des Herzens her einwirkten. Ich selbst konnte dagegen bei Versuchen, die ich mit Strophanthin bei endocardialer und exocardialer Applikation in reinen Salzlösungen anstellte, eine Verschiedenheit des Stillstandes je nach dem Einwirken des Giftes von innen oder von außen nicht feststellen. Die Art des Stillstandes war vielmehr unter sonst gleichen Bedingungen nur abhängig von der Konzen-

1) Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, 6. Aufl. 1909. Leipzig. S. 293.

tration der Lösung. Geringe Konzentrationen von 1:1 Million bis 1:100000 in Ringerscher Lösung wirkten an Esculentaherzen sowohl von außen, wie auch von innen diastolisch, stärkere Konzentrationen von außen wie von innen systolisch. Ich konnte auch auf einen Umstand hinweisen, durch den der entgegengesetzte Ausfall der von Benedicenti und anderen im Schmiedebergschen Laboratorium angestellten Versuche bedingt sein konnte. Der Zusatz sehr geringer Kalkmengen wirkte nämlich in meinen Versuchen bei endocardialer Applikation sehr stark fördernd auf die systolische Digitaliswirkung, sodaß Konzentrationen, die ohne weitern Kalkzusatz in Ringerscher Lösung diastolisch wirkten, schon bei einer geringen Erhöhung des Kalkgehaltes der Durchleitungsflüssigkeit zu „systolischen" Konzentrationen wurden. Bei exocardialer Applikation ist der Kalk dagegen unwirksam. Da das käufliche Gummi kalkhaltig ist und die 2prozentige zur Durchleitung benützte Gummilösung einen Kalkgehalt besitzen kann, der bei Durchleitung durch das Herz die Wirksamkeit der Digitalissubstanzen befördert, so liegt die Möglichkeit vor, daß der Widerspruch in dem Ausfall der Versuche auf der Anwendung dieser Durchleitungsflüssigkeit beruht.

Während in meinen Versuchen mit Digitalissubstanzen nur die Dosierung und das chemische Milieu, in welchem die Strophanthingabe einwirkte, nicht aber die Applikationsart für den Eintritt des Stillstandes entscheidend war, hat Poulsson[1]) die Versuche mit Bariumsalz mitgeteilt, bei denen er bei gleicher Dosierung und unter sonst gleichen Bedingungen nur bei der Applikation von innen her systolischen Stillstand erhielt, bei exocardialer Anwendung aber nur diastolische Wirkungen beobachtete. Diese Versuche sind geeignet, die Auffassung zu stützen, daß die Gifte bei endocardialer Anwendung in den inneren Muskelschichten andere Angriffspunkte finden, als bei der exocardialen Anwendung. Ich habe es deshalb unternommen, die Wirkung des Chlorbariums in Ergänzung der Versuche Poulssons einer erneuten Untersuchung zu unterziehen.

Daß die Bariumsalze eine den Stoffen der Digitalisgruppe ähnliche Wirkung entfalten, ist seit längerer Zeit bekannt. Die Systolen des Froschherzens werden, wie nach Digitalissubstanzen, vollständiger und nach ausgeprägter Peristaltik erfolgt schließlich systolischer Stillstand.

Dennoch sind die Wirkungen der Bariumionen und der Digitalissubstanzen nicht in jeder Beziehung identisch. Nach sehr hohen Strophanthingaben, gleichgültig ob sie endocardial oder exocardial einwirken, steht das Herz diastolisch still. Dieser Stillstand nach großen Strophanthingaben entspricht aber nicht mehr der Hemmung durch kleine Gaben, sondern ist als Lähmung des Herzens aufzufassen, da das Herz

1) Poulsson, dieses Archiv. 1910. Bd. 62. S. 365.
2) Werschinin, dieses Archiv. 1910. Bd. 63. S. 386.

gleichzeitig für mechanische Reize unerregbar wird. Nach der endocardialen Einwirkung sehr hoher Konzentrationen von Chlorbarium, z. B. 1 : 10 Ringerscher Lösung, entsteht dagegen eine Starre des Herzmuskels, die an die Coffeinstarre erinnert.

Über die Abhängigkeit des Herzstillstandes von der Dosierung.

Es kamen Herzen von Rana esculenta zur Anwendung. Das Herz wurde isoliert und entweder an den künstlichen Kreislauf des Williamsschen Apparates gebracht, an welchem es unter dem diastolischen Drucke von etwa 20 cm Wasser arbeitete, oder es wurde die Straubsche Anordnung benützt, bei der das Herz nur unter einem diastolischen Druck von 2 cm steht[1]). Im übrigen war die Versuchsanordnung die gleiche wie in meiner früheren Arbeit. Sollte das Gift exocardial einwirken, so wurde das Herz in eine Salzlösung versenkt, der wechselnde Konzentrationen von Chlorbarium beigemengt waren. Die folgenden Tabellen I und II bestätigen insofern das Ergebnis Poulssons, als die Art der Applikation von Chlorbarium im Gegensatz zu meinen Versuchen mit Strophanthin, das unter sonst gleichen Bedingungen von innen und von außen immer gleich wirkte, von ausschlaggebendem Einfluß ist. Bei endocardialer Anwendung führt Chlorbarium vorzugsweise zum systolischen Stillstand, nur ganz geringe Konzentrationen wirken diastolisch. Bei exocardialer Applikation erzeugt es bis zu sehr hohen Konzentrationen diastolischen Stillstand, nur ganz große Dosen führen zum Stillstand in Systole.

Die Versuche (Tab. I u. II) bestätigen somit, daß die gleiche mittlere Konzentration von Chlorbarium in der Tat von innen und von außen verschieden wirkt. Dennoch liegt keine prinzipielle Verschiedenheit von dem Verhalten der Digitalissubstanzen vor.

Bei endocardialer Anwendung führen hohe Konzentrationen von Chlorbarium, wie schon Trendelenburg[2]) beobachtete, sehr rasch zum systolischen Stillstand, auch mittlere und geringe Konzentrationen wirken noch sehr energisch. Endlich gelangt man aber doch zu Verdünnungen, die auch von innen zum diastolischen Stillstand führen; diese Verdünnungen von 1 : 7000 bis 1 : 12000 sind so groß und sie führen erst nach so langer Zeit zum diastolischen Stillstand, daß die Frage aufgeworfen werden muß, ob es sich nach dieser Zeit nicht um ein einfaches

1) In den Tabellen wird die eine Anordnung mit W., die andere mit St. bezeichnet.

2) Trendelenburg, dieses Archiv 1909. Bd. 61, S. 256.

Erlahmen der Herztätigkeit bei der stundenlangen Durchleitung von Ringerscher Lösung handelt, die mit der angewandten geringen Bariummenge nichts mehr zu tun hat. Wir werden aber später einen Beweis erbringen können, daß es sich doch auch bei diesen großen Verdünnungen noch um eine wahre Bariumwirkung handelt.

Bei exocardialer Applikation wirkt Chlorbarium äußerst schwach. Es sind sehr hohe Konzentrationen notwendig, um überhaupt eine Wirkung hervorzurufen (in Ringerscher Lösung Konzentrationen über 1 : 300). Mittlere und schwache Konzentrationen wirken überhaupt nicht. Die eben wirksame Konzentration von 1 : 300 in Ringerscher Lösung wirkt immer diastolisch. Konzentrationen von 1:200 dagegen wirken bald diastolisch, bald systolisch. Noch höhere Konzentrationen von 1 : 100 oder darüber rufen auch bei exocardialer Applikation systolischen Stillstand hervor.

Tabelle I.

Endocardiale Applikation von $BaCl_2$ in Ringerlösung.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1 : 10	St.	Systolisch	Sofort	144
1 : 50	„	„	1/10	147
1 : 200	W.	„	1/10	1
1 : 200	St.	„	1/2	125
1 : 600	W.	„	2	5
1 : 600	St.	„	3	126
1 : 1000	W.	„	50	3
1 : 1000	St.	„	2 St.	115
1 : 2000	W.	„	2 „ 30 Min.	2
1 : 2000	„	„	2 „ 35 „	4
1 : 2000	St.	„	9 „ — „	127
1 : 5000	W.	„	3 „ 18 „	6
1 : 5000	„	„	4 „ — „	7
1 : 5000	St.	„	24 „ 30 „	128
1 : 5000	„	„	18 „ — „	13
1 : 6000	W.	„	6 „ 12 „	137
1 : 6000	St	„	23 „ 56 „	132
1 : 8000	W.	Diastolisch	6 „ 30 „	113
1 : 8000	„	Halbsystol.	5 „ — „	8
1 : 8000	„	Diastolisch	4 „ 39 „	134
1 : 8000	St	„	22 „ 2 „	114
1 : 10000	W.	„	6 „ 5 „	9
1 : 10000	St.	„	18 „ — „	135
1 : 12000	W.	„	6 „ 31 „	10
1 : 12000	St.	„	20 „ — „	136
1 : 12000	„	„	22 „ 30 „	15

Tabelle II.
Exocardiale Applikation von $BaCl_2$ in Ringerlösung.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1 : 10	W.	Systolisch	5	87
1 : 10	St.	„	5	64
1 : 20	W.	„	5	12
1 : 20	St.	„	3	19
1 : 30	W.	„	45	14
1 : 30	„	„	38	16
1 : 30	St.	„	30	20
1 : 50	W.	„	50	11
1 : 50	St.	„	1 St. 15 Min.	53
1 : 100	W.	„	2 „ — „	18
1 : 100	St.	„	1 „ 50 „	22
1 : 100	„	„	2 „ 47 „	51
1 : 100	„	„	1 „ 47 „	54
1 : 100	„	„	1 „ 33 „	55
1 : 200	W.	Halbsystol.	3 „ 2 „	21
1 : 200	„	Systolisch	3 „ 40 „	100
1 : 200	„	„	3 „ 55 „	111
1 : 200	„	Diastolisch	3 „ 15 „	26
1 : 200	St.	Halbsystol.	3 „ 35 „	24
1 : 200	„	„	3 „ — „	101
1 : 200	„	Systolisch	3 „ 20 „	112
1 : 200	„	Diastolisch	4 „ 56 „	30
1 : 300	W.	„	5 „ 35 „	45
1 : 300	„	„	6 „ — „	29
1 : 300	„	„	4 „ 35 „	97
1 : 300	St.	„	7 „ 30 „	27

Auch bei Chlorbarium ist demnach die Verschiedenheit des Stillstandes nicht allein abhängig von der Art der Applikation, vielmehr ist sie, ähnlich wie bei den Digitalissubstanzen, auch abhängig von der Dosierung. Der große Abstand zwischen der von innen und von außen systolisch wirksamen Konzentration unterscheidet aber die Barytwirkung von der der Digitalisglykoside. Die sehr geringe Wirksamkeit des Chlorbariums bei seiner Applikation von außen kann diesen Abstand der Wirkungsstärke von innen und außen erklären. Es liegt nahe anzunehmen, daß das Chlorbarium bei seiner Applikation von außen nur sehr schwer in das Herz einzudringen vermag, während es von der Innenfläche des Herzens aus ungemein rasch eindringt. Nur sehr hohe Konzentrationen vermögen bei der exocardialen Anwendung den Widerstand zu überwinden, den die Zellschichten dem Eindringen entgegensetzen. Die hohen, eben

erst wirksamen Konzentrationen von Chlorbaryum dringen von außen so langsam ein, daß sie wie ganz kleine Gaben von innen her, d. h. diastolisch wirken. Erst durch ganz große Gaben läßt sich von außen her das Eindringen einer Giftmenge erzwingen, die zum systolischen Stillstand führt.

Einen ähnlichen Abstand der wirksamen Konzentrationen hat T. Hald[1]) bei endocardialer und exardialer Applikation der Kalisalze gefunden. Die Verschiedenheit der Wirkung dürfte sich gleichfalls durch ein verschieden rasches Eindringen erklären.

Da meine Versuche mit Strophanthin, abgesehen von dem entscheidenden Einfluß der Dosierung auch eine Abhängigkeit der Art des Stillstands von dem chemischen Milieu erwiesen haben, so müssen wir weiter die in der Tabelle III zusammengestellten Chlorbariumversuche in Betracht ziehen, um meine Resultate mit denen Poulssons in quantitativer Beziehung vergleichen zu können. Denn Poulsson hat seine Versuche in 0,6 prozentiger Kochsalzlösung angestellt. In meinen in Tabelle I und II wiedergegebenen Versuchen war das Barytsalz in Ringerscher Lösung angewandt worden, in den Versuchen der Tabelle III war es dagegen zu 0,6 proz. NaCl-Lösung zugesetzt.

Tabelle III.

Exocardiale Applikation von $BaCl_2$ in 0,6 % Kochsalzlösung.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
Konzentr.	W.	Systolisch	1	89
Konzentr.	St.	„	1	90
1 : 5	W.	„	2	88
1 : 10	St.	„	5	86
1 : 20	W.	„	50	84
1 : 20	St.	„	20	85
1 : 30	W.	„	25	82
1 : 30	„	„	50	96
1 : 30	St.	„	27	83
1 : 50	W.	Diastolisch	57	81
1 : 50	„	„	1 St 15 Min.	95
1 : 50	St.	„	1 „ 11 „	47
1 : 50	„	„	1 „ — „	50
1 : 100	W.	„	3 „ — „	52
1 : 100	St.	„	48 „	46
1 : 100	„	„	55 „	48
1 . 200	W.	„	3 „ 30 „	38
1 : 200	St.	„	5 „ — „	44

1) Tetens Hald, dieses Archiv 1905, Bd. 53, S. 227.

Die Tabelle III zeigt, daß das Chlorbarium bei exocardialer Einwirkung in 0,6 prozentiger NaCl-Lösung in der Tat einen anderen Schwellenwert seiner systolischen Wirkung zeigt, als in Ringerscher Lösung. Die Konzentration muß bei exocardialer Applikation in NaCl-Lösung bis auf 1 zu 30 gesteigert werden, um systolischen Stillstand zu erreichen, während ich den Schwellenwert in Ringerscher Lösung bei 1 zu 100 fand (Tab. II). Die Ringersche Lösung begünstigt also bei der Anwendung von außen den Eintritt des systolischen Stillstandes.

Für das Strophanthin hatte ich gefunden, daß der Kalkgehalt der Lösung bei endocardialer Anwendung von großer Bedeutung ist, da die Kalksalze, die in starker Konzentration von innen selbst systolischen Stillstand hervorrufen, schon in großer Verdünnung die systolische Wirkung des Strophantins begünstigen (bei exocardialer Anwendung sind die Kalksalze aber unwirksam). Es wäre also daran zu denken, daß der Kalkgehalt der Ringerschen Lösung auch für die Barytsalze den Eintritt diastolischen Stillstand bei endocardialer Applikation noch weiter hinausgeschoben hätte und daß in NaCl-Lösung der diastolische Stillstand von innen erst bei etwas höherer Konzentration eingetreten wäre als in den Versuchen in Tabelle II, die mit Ringerscher Lösung ausgeführt sind. Ich habe dies nicht näher untersucht, da die Versuche von Poulsson und von Trendelenburg bei der Anwendung von innen als Grenzwert für den Eintritt des systolischen Stillstands die Verdünnung von 1 zu 6000 angeben und da in meinen Versuchen in Ringerlösung erst jenseits dieser Verdünnung ein diastolischer Stillstand eintrat.

Jedenfalls wird der Abstand zwischen der von außen systolisch wirkenden und der diastolisch wirkenden Konzentration bei exocardialer Anwendung in NaCl-Lösung noch größer als in Ringerscher Lösung. Der diastolische Stillstand bei der Applikation von innen tritt dabei erst bei solcher Verdünnung des Giftes und erst nach so langer Zeit ein, daß seine Deutung als Giftwirkung des Chlorbariums ohne nähere Analyse zweifelhaft sein könnte. Es dauert bei der Verdünnung 1 zu 8000 bis 1 zu 12000 viele Stunden — 4 bis 7 Stunden — bis nach längeren diastolischen Pausen der Stillstand in Diastole definitiv wird. Es bedarf deshalb erst eines Beweises, daß der Stillstand nach so langer Zeit wirklich eine Folge der Giftwirkung ist und nicht eine Folge der Erschöpfung des Herzens bei seiner Arbeit in reiner Salzlösung, resp. die Folge der Anhäufung von Stoffwechselprodukten der Herztätigkeit in der Durchleitungsflüssigkeit. Zur Entscheidung dieser Frage kann es als Kriterium dienen, daß die Giftwirkung des Barytsalzes nach dem Eintritt des Stillstandes durch Ausspülung mit giftfreier Lösung wieder aufgehoben

werden kann[1]). Die Wiederherstellung der Tätigkeit des Herzens tritt bei Ausspülung mit Ringerlösung selbst nach mehrstündigem Stillstand ein. Dies zeigt die folgende Tabelle IV, in der die Zeiten des vorangegangenen Stillstands und die Raschheit der Wiederbelebung vermerkt sind.

Tabelle IV.

Wiederherstellung der Tätigkeit des endocardial oder exocardial vergifteten Herzens durch Ausspülung mit giftfreier Ringer-Lösung.

Verdünnung $BaCl_2$	Anordnung	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Dauer des Stillstandes	Wiederherstellung nach Minuten	Versuchs-Nr.
endocardial						
1 : 1000	W.	Systolisch	50 Min.	2 St. 54 Min.	1	3
1 : 2000	„	„	2 St. 35 „	13 „ 52 „	1½	4
1 : 5000	„	„	3 „ 18 „	2 „ 22 „	12	6
1 : 8000	„	halbsystol.	5 „ — „	1 „ — „	1	113
1 : 12000	„	diastolisch	6 „ 31 „	30 „	1	10
1 : 12000	St.	„	22 „ 30 „	2 „ — „	1½	15
1 : 200	W.	systolisch	sofort	—	1—2	1
1 : 600	„	„	2 „	—	½	5
exocardial						
1 : 20	W.	systolisch	5 Min.	2 Min.	12	12
1 : 30	„	„	45 „	27 „	2	14
1 : 30	„	„	38 „	5 „	15	16
1 : 50	„	„	50 „	2 „	2	11
1 : 60	„	„	1 St. 20 „	2 „	4	17
1 : 100	„	„	2 „ — „	1 „	10	18
1 : 100	St.	„	1 „ 50 „	15 „	8	22
1 : 200	W.	halbsystol.	3 „ 2 „	20 „	6	21
1 : 200	„	diastolisch	3 „ 15 „	3 St. — „	15	26
1 : 200	St.	halb systol.	3 „ 35 „	20 „	12	24
1 : 200	„	diastolisch	4 „ 56 „	2 „ 15 „	30	30
1 : 300	W.	„	6 „ — „	1 „ — „	8	29

Nach jeder Art der Applikation sind die Bariumionen somit leicht durch Ausspülung des Herzens zu entfernen. Die nach dem Auswaschen der Barytlösung einsetzende regelmäßige und ausgiebige Herztätigkeit erlischt wieder, wenn man die Ringerlösung nach einiger Zeit wiederum durch Barytlösung ersetzt, und bei neuem Stillstand gelingt die Wiederherstellung der Herztätigkeit auch zum zweiten Male.

1) Eine Aufhebung der Bariumvergiftung durch schwefelsaures Natron hat schon W. Januschke (Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmak. Bd. 61, S. 370) beschrieben.

Wie aus den ersten Versuchen der Tabelle IV hervorgeht, wird durch nachträgliche Ausspülung mit giftfreier Lösung auch der diastolische Stillstand aufgehoben, der durch mehrstündige Einwirkung sehr geringer Bariumkonzentrationen herbeigeführt ist. Die Restituierbarkeit der Funktion durch Entfernung der Gifte beweist in diesem Falle, daß auch die diastolische Wirkung sehr verdünnter Giftlösung von innen als eine direkte Giftwirkung des Barytsalzes aufzufassen ist. Dagegen ist nur der Einwand möglich, daß nicht die Entfernung der Gifte aus dem Herzen diesen Stillstand nach langdauernder Einwirkung großer Verdünnungen beseitigt, sondern daß dabei mit Hilfe der Durchspülung mit frischer Lösung nur Stoffwechselprodukte der Herztätigkeit (Ermüdungsstoffe) fortgeschafft werden, deren Anhäufung bei der vorhergegangenen stundenlangen Tätigkeit das Herz zum Stillstand gebracht hatte. Dieser Einwand läßt sich aber durch Versuche entkräften, in denen die Giftlösung, in der das Herz zum Stillstand gekommen ist, zunächst durch frische Giftlösung von gleicher Konzentration ersetzt wird und erst, nachdem diese Erneuerung der Lösung sich durch 5—10 Minuten als wirkungslos erwiesen hat, die Wiederbelebung durch giftfreie Lösung herbeigeführt wird.

Solche Versuche mit dreimaligem Wechsel der Flüssigkeit sind in Tabelle V zusammengestellt.

Tabelle V. Wiederbelebung durch Ba-freie Ringer-Lösung nach erfolgloser Behandlung mit frischer Giftlösung.

Verdünnung $BaCl_2$	Art des Stillstandes	Nach Zeit	Durchspülung mit frischer Giftlösung		Durchspülung mit Ringerlösung		Versuchs-Nr.
			Verdünnung	Erfolg	Erfolg	nach Min.	
1 : 8000	diastolisch	12 St.	1 : 8000	—	+	12	171
1 : 8000	„	2 „	1 : 8000	—	+	1	156
1 : 8000	„	24 „	1 : 8000	—	+	30	163
1 : 8000	„	22 „	1 : 8000	—	+	20	166
1 : 10000	„	1 „	1 : 10000	—	+	1	157
1 : 10000	„	13 „	1 : 10000	—	+	15	172
1 : 10000	„	2 „	1 : 10000	—	+	1½	158
1 : 10000	„	1 „	1 : 12000	—	+	½	159
1 : 10000	„	25 „	1 : 10000	—	+	28	169
1 : 12000	„	2½ „	1 : 12000	—	+	½	160
1 : 12000	„	2¾ „	1 : 12000	—	+	½	161
1 : 12000	„	2 „	1 : 12000	—	+	1	162
1 : 12000	„	4 „	1 : 12000	—	+	3	164
1 : 12000	„	3 „	1 : 12000	—	+	2	165
1 : 12000	„	3½ „	1 : 12000	—	+	3	168
1 : 12000	„	3 „	1 : 16000	—	+	3	170

Auch wir fanden also die Wirkung der gleichen Konzentrationen von Chlorbarium bei ihrer Anwendung von innen und von außen geradezu entgegensetzt. Konzentrationen z. B. von 1 : 300 wirken immer von innen systolisch und von außen diastolisch. Sehr hohe Konzentrationen riefen aber auch von außen systolischen Stillstand hervor. Sehr große Verdünnungen von innen wirkten dagegen regelmäßig diastolisch, und daß es sich dabei um eine echte Giftwirkung des Bariumsalzes handelt, ließ sich durch Ausspülen und Wiederherstellung der Herztätigkeit erweisen.

Ein Vergleich meiner Beobachtungen mit den Resultaten Poulssons zeigt eine Übereinstimmung der tatsächlichen Feststellungen, soweit Poulsson die gleichen Konzentrationen untersucht hat. Bei endocardialer Applikation fand auch ich systolischen Stillstand bis zu einer Verdünnung von 1 zu 6000; erst bei Verdünnungen von 1 zu 8000 bis 1 zu 12000 trat nach Stunden diastolischer Stillstand ein. Bei exocardialer Anwendung in 0,6 prozentiger Kochsalzlösung beobachtete ich erst bei der Konzentration von 1 zu 30 systolischen Stillstand; Poulsson hat, soweit aus seiner Arbeit zu ersehen ist, nicht so starke Konzentrationen benützt, dennoch schreibt er, daß der schließliche Stillstand bei exocardialer Applikation „teils in Diastole erfolgte, teils blieb das Herz in systolischer Stellung stehen, die entweder plötzlich nach einer längeren Pause eintrat oder sich als sukzessive Schrumpfung entwickelte." Bei Anwendung des Barytsalzes in Ringerlösung anstatt in NaCl-Lösung führen schon geringere Konzentrationen auch exocardial zu systolischem Stillstand.

Durch diese Feststellungen erscheint eine andere Deutung der Beobachtungen möglich, als sie Poulsson gibt. Auch die Annahme eines sehr unvollkommenen Eindringens bei der Applikation von außen erklärt zwanglos die Befunde. Wenn man annimmt, daß ähnlich wie ich es für das Strophanthin wahrscheinlich machen konnte, die Wirkung auf die systolischen Apparate bei hohen Konzentrationen überwiegt, bei langdauernder Einwirkung geringer Konzentrationen aber die diastolischen Apparate — Hemmungsapparate — im Herzen der Vergiftung unterliegen, so lassen sich die Erscheinungen auch erklären, ohne daß man eine Verschiedenheit der Innenschichten und Außenschichten des Herzens anzunehmen braucht. Durch ein langsames und unvollkommenes Eindringen von außen wird es verständlich, daß geringe Konzentrationen von außen überhaupt nicht einwirken, d. h. nur zu diastolischen Pausen aber nicht zum Stillstand führen. Erst relativ hohe Konzentrationen dringen von außen so weit ein, daß sie so wirken wie sehr hohe Verdünnungen von innen d. h. diastolisch.

Über die Abhängigkeit des Stillstandes von der Zusammensetzung der umgebenden Lösung.

Die Tabelle III zeigt, daß es für die Wirkung des Chlorbariums bei der Applikation von außen keineswegs gleichgültig ist, welche Salze sich neben dem gleichen Gehalt an Bariumionen in der Lösung befinden, in die das Herz eingetaucht ist. Eine solche Abhängigkeit der exocardialen Wirkungen von dem chemischen Salzmilieu findet sich auch bei Strophanthin, wie dies die Tabelle VI zeigt.

Tabelle VI.

Exocardiale Applikation von g-Strophanth. in 0,6 % Kochsalzlösung.

Dosis Strophanhtin in mg. : 100 ccm	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1,0	diastolisch	2 St. 35 Min.	138
2,0	„	2 „ 2 „	142
3,0	„	30 „	139

Während mittlere Strophanthingaben von 1,0—3,0 Milligramm zu 100 bei exocardialer Anwendung in Ringerscher Lösung immer zu systolischem Stillstand führen, rufen dieselben Konzentrationen in 0,6 prozentiger Kochsalzlösung also diastolischen Stillstand hervor. In NaCl-Lösung tritt demnach auch bei der Anwendung von außen her, die systolische Wirkung zurück. Die Kalksalze allein können diese Überlegenheit der Ringerschen Lösung bei exocardialer Applikation nicht bedingen, da ein weiterer Kalkzusatz zur Ringerschen Lösung von außen her an der Wirksamkeit des Strophanthins nichts ändert (vgl. S. 402 meiner früheren Arbeit)[1]. Ich habe versucht diese Verhältnisse auch für die Wirkung des Chlorbariums zu verfolgen. Wie die folgenden Tabellen VII, VIII und IX zeigen, ist die Zufügung von Kalksalz oder von doppelkohlensaurem Natron sowie von KCl zur 0,6 prozentigen Kochsalzlösung für sich allein nicht so wie die ganze Ringersche Lösung imstande die diastolische Wirkung in eine systolische zu verwandeln. Die Versuche in den folgenden Tabellen zeigen, daß für das Chlorbarium nur der

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 63, 1910.

Zusatz **aller** Bestandteile der Ringerschen Lösung zu 0,6 prozentiger NaCl zu dem gleichen Schwellenwerte der systolischen Wirkung führt, wie wir ihn in Ringerscher Lösung beobachtet haben. Der Zusatz von $NaHCO_3$ und der von $CaCl_2$ zur 0,6 prozentigen Kochsalzlösung fördert die systolische Wirkung nur in einem viel geringeren Grade.

Tabelle VII.

Exocardiale Applikation von $BaCl_2$ in 0,6 % Kochsalzlösung + 0,02 % $CaCl_2$.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1 : 50	W.	Halbsystolisch	3 St. — Min.	102
1 : 50	„	„	1 „ 22 „	91
1 : 50	St.	„	2 „ — „	103
1 : 50	„	„	50 „	92
1 : 100	W.	Diastolisch	2 „ 37 „	56
1 : 100	„	„	3 „ 10 „	104
1 : 100	St.	„	1 „ — „	57
1 : 100	„	„	2 „ 45 „	105

Tabelle VIII.

Exocardiale Applikation von $BaCl_2$ in 0,6 % Kochsalzlösung + 0,036 % $NaHCO_3$.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1 : 50	W.	Systolisch	3 St. — Min.	107
1 : 50	St.	„	2 „ — „	66
1 : 100	W.	Halbsystolisch	2 „ 16 „	65
1 : 100	„	„	2 „ 44 „	67
1 : 100	„	Diastolisch	2 „ 30 „	106
1 : 100	St.	Halbsystolisch	2 „ — „	68
1 : 100	„	„	3 „ — „	108
1 : 200	W.	Diastolisch	3 „ 8 „	69
1 : 200	St.	„	4 „ 15 „	70
1 : 200	„	„	3 „ 14 „	39
1 : 200	„	„	3 „ 47 „	40

Tabelle IX.

Exocardiale Applikation von $BaCl_2$ in 0,6 % Kochsalzlösung + 0,007 % KCl.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1 : 30	W.	Systolisch	40 Min.	98
1 : 30	St.	„	42 „	99
1 : 50	W.	Diastolisch	1 St. 28 „	94
1 : 50	St.	„	53 „	93

Tabelle X.

Exocardiale Applikation von $BaCl_2$ in 0,6 % Kochsalzlösung + 0,036 % $NaHCO_3$ + 0,02 % $CaCl_2$ + 0,007 % KCl.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1 : 100	W.	Systolisch	3 St. — Min.	71
1 : 100	St.	„	3 „ — „	110
1 : 200	W.	„	3 „ 15 „	109
1 : 200	„	Diastolisch	3 „ 59 „	73
1 : 200	St.	Halbsystolisch	5 „ — „	72
1 : 200	„	Diastolisch	4 „ — „	74
1 : 300	W.	„	6 „ 10 „	78
1 : 300	„	„	6 „ — „	75
1 : 300	St.	„	12 „ — „	79

Für die Substanzen der Digitalingruppe haben meine Versuche ergeben, daß bei Gegenwart von Blutserum schon 5 mal geringere Konzentrationen zum systolischen Stillstand führen, als in Salzlösung. Diese Wirkung des Blutserums beruht zum Teile auf dem begünstigenden Einfluß, den die ätherlöslichen Substanzen (Lipoide) des Serums ausüben. Dabei läßt sich deutlich auch eine Beschleunigung der Wirkung nachweisen. Es war von Interesse, ob die Wirkung des Chlorbariums durch die Gegenwart des Blutserums eben so beeinflußt wird, wie die Wirkung des Strophanthins bei seiner Anwendung von außen. Die folgende Tabelle (XI) zeigt, daß das Blutserum auf den Eintritt des Stillstands nicht anders wirkt, als die Ringersche Salzlösung, die der Aschenlösung des Blutserums entspricht. Weder eine Beschleunigung des Eindringens der Bariumionen noch eine Begünstigung der systolischen Wirkung läßt sich für

Chlorbarium im Gegensatz zu Strophanthin nachweisen. Vielmehr dürfte die Bedeutung der Ringerschen Lösung oder des Blutserums nur darin bestehen, daß sie die Lebenseigenschaften der Zellen der Außenfläche des Herzens möglichst unverändert lassen, während jede unphysiologische Salzlösung, in die das Herz eintaucht, das Eindringen der Bariumionen noch mehr erschwert.

Tabelle XI.

Exocardiale Applikation von $BaCl_2$ in Blutserum.

Verdünnung	Apparat	Art des Stillstandes	Nach Minuten	Versuchs-Nr.
1 : 200	W.	Systolisch	4 St. 30 Min.	133
1 : 200	„	Diastolisch	5 „ 38 „	131
1 : 300	„	„	6 „ 5 „	42
1 : 300	St.	„	8 „ — „	85
1 : 300	„	„	13 „ — „	80

Die Ergebnisse lassen sich somit dahin zusammenfassen:

1. Ähnlich den Digitalissubstanzen besitzen auch die Bariumionen eine systolische und eine diastolische Herzwirkung und zwar sowohl bei endocardialer als bei exocardialer Applikation. Der Unterschied der Barytwirkung von der der Digitalissubstanzen ist in dieser Beziehung nur ein quantitativer und erklärt sich aus der geringen Fähigkeit der Bariumionen, von der Außenfläche des Herzens in das Froschherz einzudringen.

2. Wie bei den Digitalissubstanzen ist auch bei den Barytsalzen die Dosierung für die Art des Stillstands entscheidend. Bei der Anwendung der gleichen Konzentration von innen und von außen erfolgt der Stillstand bei exocardialer Applikation diastolisch, weil die Bariumionen nur sehr langsam und unvollkommen in das Herz eindringen. Sie wirken deshalb wie sehr geringe Konzentrationen von der Innenfläche des Herzens aus.

3. Die Barytvergiftung des Froschherzens wird selbst nach mehrstündigem Stillstand durch Ausspülung mit giftfreier Ringerlösung prompt beseitigt. Die Bariumionen können also aus dem Herzen leicht ausgewaschen werden.

XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität in Wien.

Zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur.

(Zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Lungenstarre).

Von

Dr. **Hans Januschke** und Dr. **Leo Pollak.**

(Mit 6 Kurven).

Ausgangspunkt unserer Arbeit bildete die zuerst in Amerika von Kaplan (1) mitgeteilte, später von v. Jagic (2) und anderen europäischen Klinikern bestätigte Beobachtung der auffallend günstigen Beeinflussung asthmatischer Anfälle durch Adrenalin. Eine experimentelle Analyse des Mechanismus dieser Adrenalinwirkung stand bisher aus. Die einzige Angabe über den Einfluß des Adrenalins auf die Bronchialmuskulatur rührt von Dixon und Brodie (3) her. Diese fanden nach intravenöser Injektion von kleinen Dosen eines Nebennierenextraktes keine Veränderung des Bronchialmuskeltonus. Bei Anwendung größerer Dosen soll es zu schwacher Konstriktion der Bronchien gekommen sein. Ein Resultat, welches den klinischen Erfahrungen gerade entgegengesetzt ist. Es erschien uns deshalb wünschenswert zur Aufklärung dieses Widerspruchs, die Wirkung des Adrenalins auf die Bronchialmuskulatur zu prüfen.

Methodik.

Unsere Versuchsanordnung war im wesentlichen der von Dixon und Brodie nachgebildet. Als Versuchstiere dienten hauptsächlich Katzen, daneben auch Hunde. Die Tiere wurden entweder mit Äther oder Urethan narkotisiert, in der Mehrzahl der Versuche aber decerebriert. Letzterer Vorgang erwies sich auch uns — in Übereinstimmung mit Dixon und Brodie — für unsere Zwecke vorteilhafter als die Narkose.

Zur Registrierung der Volumsschwankungen der Lunge wurde der Thorax eröffnet, der rechte untere Lungenlappen bis an seinen Stiel freipräpariert und in ein Onkometer eingelegt. Dieses war das gleiche wie es Cloetta (4) für andere Zwecke angegeben hat: Es besteht aus einer gläsernen Birne, deren eine Öffnung durch eine elastische Gummimembran abgeschlossen ist. Durch eine entsprechend große Öffnung in dieser Membran wird der Lungenlappen in kollabiertem Zustand durchgezogen und nach richtiger Lagerung wieder aufgeblasen. Die Volumsschwankungen des Lungenlappens in der Birne wurden mittels Pistonrekorders verzeichnet.

Die Versuchstiere wurden mit dem Meyerschen Atmungsapparat künstlich geatmet, der Gewähr dafür bietet, stets das gleiche Luftvolumen in die Lunge einzublasen und abzusaugen und es überdies ermöglicht, Größe und Tempo der Atmung genau zu regulieren.

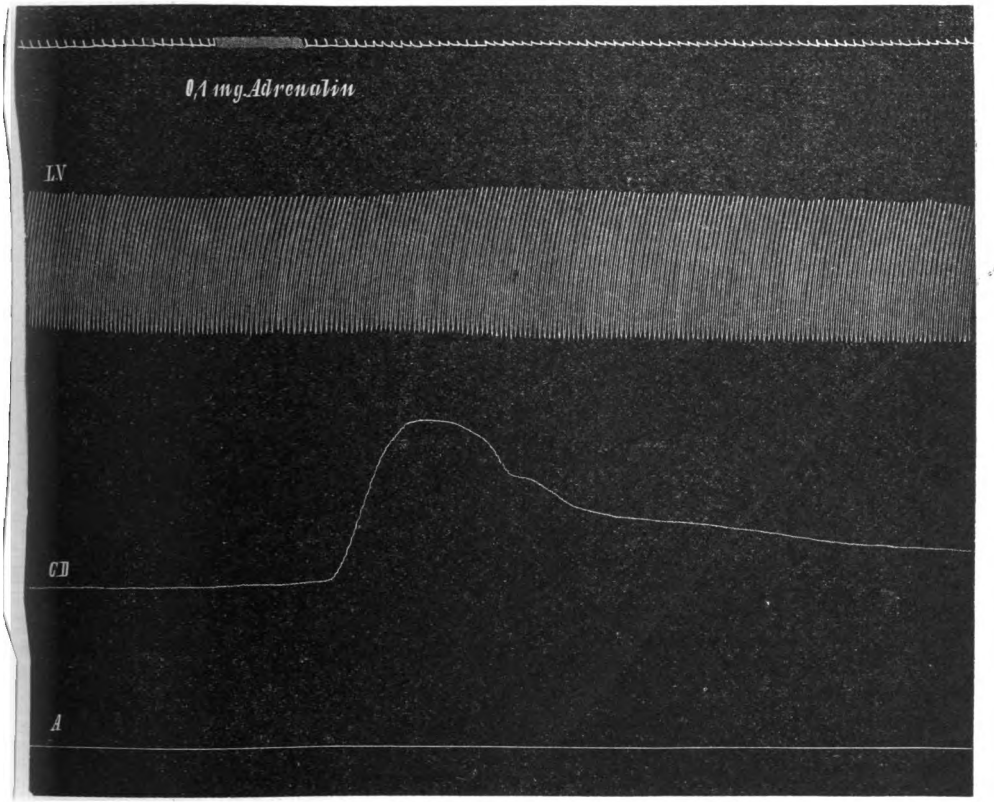
Die Verwendung des gläsernen Onkometers hat den großen Vorteil, den Zustand des eingelegten Lungenlappens mit dem Auge kontrollieren zu können, was zur Erkennung von Knickungen des Lungenstiels, Stauungen im Lappen und dergleichen wichtig ist. Wird der behufs Einlegung ins Onkometer künstlich zum Kollaps gebrachte Lungenlappen nachher wieder aufgeblasen, so füllen sich die atelektatischen Lungenpartien sehr bald wieder mit Luft, und der ganze Lappen macht nach wenigen Pumpenstößen die Atmungsexkursionen gleichmäßig mit.

Da die Luft vom Atmungsapparat stets in gleicher Menge und unter gleichem Druck zu und abgeführt wird, muß sich bei dieser Versuchsanordnung jede Änderung des Widerstandes in den Luftwegen durch entsprechende Änderung in der Größe der Volumsschwankungen der Lunge zeigen.

In den ersten Versuchen beschäftigen wir uns mit dem Einfluß des Adrenalins auf die Größe der in solcher Weise erzeugten Volumsschwankungen der Lunge. Wie aus der reproduzierten Kurve I hervorgeht, werden nach intravenöser Injektion von $^1/_{10}$ mg Adrenalin [1]) die Atemexkursionen etwas größer. In den meisten derartigen Versuchen steigt gleichzeitg die untere und obere Begrenzungslinie der Kurve vorübergehend ein wenig an als Ausdruck einer Zunahme des mittleren Lungenvolums. Offenbar ist letztere auf die vermehrte Blutfülle der Lungengefäße zu beziehen, welche sich durch die Kontraktion der übrigen Körpergefäße, insbesondere im Splanchnicusgebiet ungezwungen erklären läßt.

1) Präparat von Parke, Davis & Co.

Diese Befunde stehen im Gegensatz zu der schon erwähnten Angabe von Dixon und Brodie, nach welchen Nebennierenextrakt, wenn überhaupt etwas, so eine geringe Verkleinerung der Atemexkursionen bewirkt. Die Erklärung dieses Widerspruchs dürfte durch die Verwendung verschiedener Präparate gegeben sein. Dixon und Brodie benützten nämlich Nebennierenextrakt, also eine Mischung

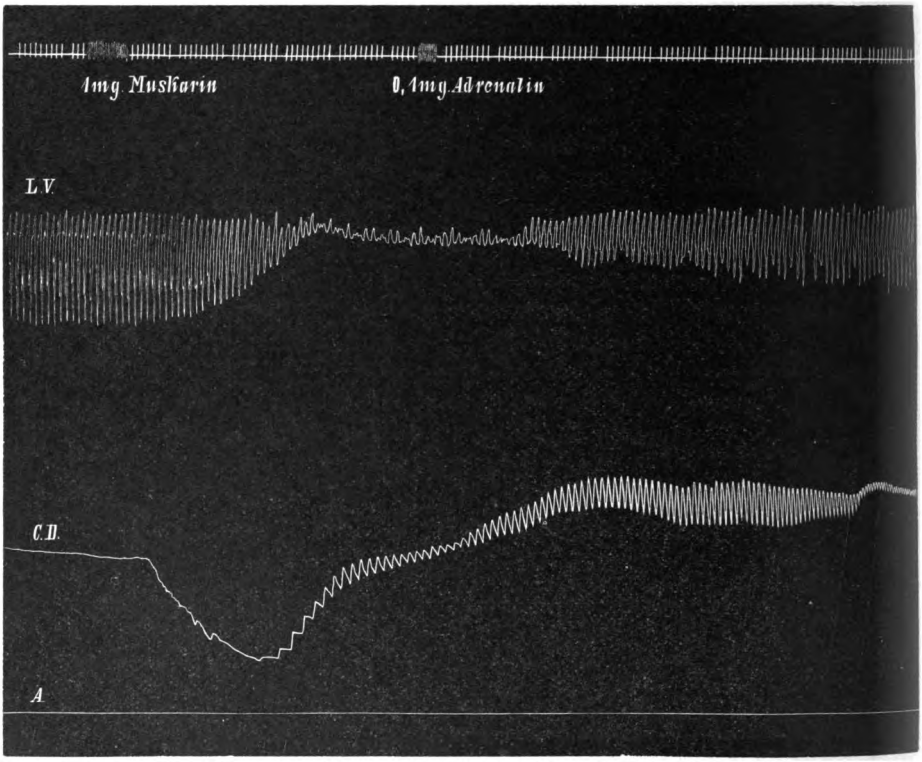


Kurve I. Katze; Aethernarkose; Vagi intakt.
LV = Lungenvolumen. CD = Carotisdruck. A = Abszisse.

von Stoffen aus Nebennierenrinde und Mark; möglicherweise ist die Beimengung von Produkten der Rinde die Ursache für das abweichende Resultat.

Weit energischer war die Wirkung des Adrenalis auf die Atmung, wenn dem Tier vorher ein bronchialkrampferzeugendes Mittel wie Muskarin gegeben wurde.

Kurve II zeigt, wie nach intravenöser Injektion von 1,5 mg Muskarin[1]) die umfangreichen Atemexkursionen ganz klein werden und in diesem Zustande eine Zeitlang verharren. Der Blutdruck sinkt nach der Muskarinapplikation, steigt aber bald unter deutlichen Vaguspulsen wieder an. Auf intravenöse Injektion von 0,1 mg Adrenalin werden die Lungenexkursionen alsbald größer und erreichen fast das frühere Ausmaß.



Kurve II. Katze; decerebriert; Vagi durchschnitten.
LV = Lungenvolumen. CD = Carotisdruck. A = Abszisse.

Das gleiche Ergebnis erhielten wir in einer großen Anzahl von Versuchen sowohl an Katzen als auch an Hunden. Gewöhnlich reichte eine einmalige Adrenalininjektion (0,1 mg) aus, um die frühere Größe der Atemexkursionen völlig wiederherzustellen, bisweilen wurde dieselbe sogar überschritten; vgl. Kurve IV und VI.

1) Wir verwendeten das Muskarin teils als Pikrat, teils als Platinchlorid-Doppelsalz in 5 ‰ Lösung.

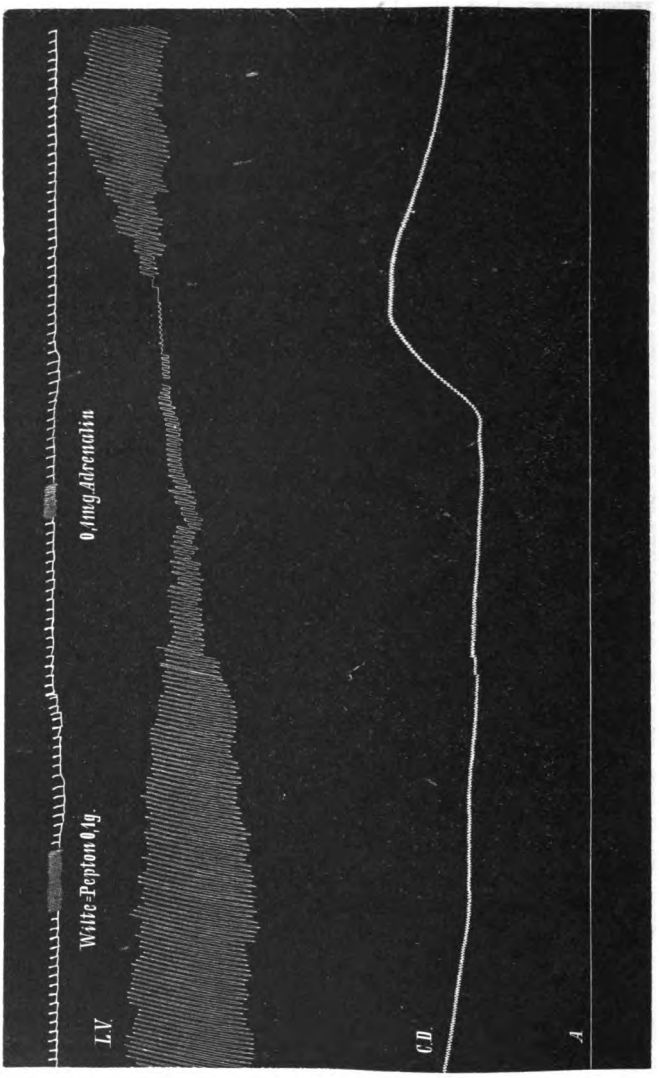
In den meisten Versuchen verwendeten wir Adrenalin Parke Davis. Wir haben uns aber in anderen Versuchen davon überzeugt, daß das in diesem Präparat enthaltene Chloreton an der geschilderten Wirkung nicht beteiligt ist. Synthetisches krystallisiertes L-Suprarenin der Höchster Farbwerke hatte genau den gleichen Einfluß. Die gleiche Wirkung wie das linksdrehende Präparat hat auch R-Suprarenin in entsprechend höheren Dosen. 1 mg synthetisches krystallisiertes R-Suprarenin (Höchster Farbwerke) hebt den Muskarinkrampf prompt auf.

In der Regel konnten wir die Wirkung von 1—2 mg Muskarin durch 0,1—0,2 mg Adrenalin aufheben. Es ereignete sich zwar des öftern, daß nach einiger Zeit der Muskarinkrampf von selbst wieder durchbrach, jedoch ließ sich eine solche neuerliche Verkleinerung der Atmung durch Wiederholung der Adrenalininjektion beseitigen. Stets aber auch nach reichlicher Applikation von Adrenalin vermochten neuerliche Muskaringaben die typische Verkleinerung der Atmung zu erzeugen. In dieser Hinsicht verhält sich also das Adrenalin anders als Atropin, nach dessen Applikation bekanntlich der Muskarinkrampf stundenlang nicht mehr auslösbar ist. Auch nach Injektion von R-Suprarenin, welches im allgemeinen länger anhaltende Wirkungen entfaltet als die L-Modifikation, gelang es nach kurzer Zeit wieder, Muskarinkrampf zu erzielen.

Wir haben ferner den Einfluß des Adrenalins auf den durch Witte-Pepton verursachten Bronchialkrampf untersucht. Die Beobachtung, daß letztere Substanz Bronchialkrampf erzeugen kann, wurde vor kurzer Zeit von Biedl und Kraus (5) bei Versuchen am Meerschweinchen gemacht. Auch bei der Katze läßt sich, wie beifolgende Kurve III zeigt, durch intravenöse Injektion von 0,1 g Witte-Pepton (10 prozentige Lösung) eine hochgradige Bronchokonstriktion erzielen, die in gleicher Weise wie der Muskarinkrampf durch Adrenalin aufgehoben werden kann, was wir im Gegensatz zu den Erfahrungen von Biedl und Kraus am Meerschweinchen betonen möchten. Doch bricht in solchen Versuchen die Peptonwirkung auch nach wiederholten Adrenalininjektionen immer wieder durch, erst durch Atropin läßt sich der Peptonkrampf dauernd lösen. Im Atropinzustand ist dann Witte-Pepton geradeso unfähig Bronchialkrampf zu erzeugen wie Muskarin. Der Blutdruck bleibt in der beigefügten Kurve während des Peptonkrampfes nahezu unverändert.

Ein weiterer Versuch galt dem Studium des durch β-Imidazolylaethylamin ausgelösten Bronchialkrampfes. Diese Substanz, ein Derivat des Eiweißspaltproduktes Histidin, wurde von Dale(6) pharma-

kologisch geprüft. Dabei stellte sich eine große Ähnlichkeit mit den Wirkungen des Peptons und verschiedener Organextrakte heraus, so daß Dale die Anwesenheit des β-Imidazolylaethylamins in Pepton



Kurve III. Katze; decerebriert; Vagi durchschnitten.
LV = Lungenvolumen. CD = Carotisdruck. A = Abszisse.

und manchen Organextrakten vermutet. Bei der Katze gelingt es, durch 1 mg dieser Substanz eine Verkleinerung der Atmungsexkursionen auf nahezu die Hälfte zu erzielen. Interessanterweise ist es nicht

möglich, diese Bronchokonstriktion durch nachfolgende Adrenalininjektion zu lösen, während die viel stärkere bronchokonstriktorische Wirkung des Witte-Peptons sich durch Adrenalin aufheben läßt. Daß auch Atropin in kleinen Dosen dem β-Imidazolylaethylamin nicht entgegenwirkt, wurde von Dale gezeigt.

Wir wenden uns nun der Frage zu, wie die im vorstehenden beschriebenen wechselnden Verkleinerungen und Vergrößerungen der plethysmographisch verzeichneten Lungenbewegungen zu deuten sind. Wenn wir auch des öfteren von Bronchialkrampf und Bronchokonstriktion gesprochen haben, so geschah das mit dem Vorbehalt einer späteren Rechtfertigung dieser Ausdrücke.

Bekanntlich sind die Ansichten der experimentellen Physiologen und Kliniker über die Ursachen solcher Größenänderungen der Atmung geteilt. Während die einen, gestützt auf die Arbeiten der Baschschen Schule, insbesondere auf die Arbeiten von M. Großmann(7) in Veränderungen der Lungenzirkulation das ausschlaggebende Moment für die Zu- oder Abnahme der Lungenexkursionen sehen und Stauung im Lungenkreislauf für die Auslösung des Asthmas im weitesten Sinne verantwortlich machen („Lungenstarre"), sehen andere — wir nennen Einthoven(8), Dixon und Brodie, sowie die Mehrzahl der Kliniker — das Wesentliche in der Hemmung des Atemstromes durch einen Krampf der Bronchien und schreiben den Änderungen der Lungenzirkulation nur eine untergeordnete Bedeutung für die Änderung der Atemmechanik zu.

Auch M. Großmann gibt die Möglichkeit eines Bronchialkrampfes infolge von Nervenreizung oder von Giften, z. B. Muskarin, zu. Er vindiziert demselben jedoch nur eine untergeordnete Bedeutung. So schreibt er:(9) „Die Kontraktionsfähigkeit der Bronchialmuskulatur kann auf Grund einwandfreier Versuche nicht mehr in Abrede gestellt werden, sie ist aber bei weitem nicht so kräftig, daß durch sie allein ein ernsteres Atemhindernis entstehen könnte." Auch speziell bei der Muskarinvergiftung hält er für das eigentliche Atemhindernis nicht den Bronchialkrampf, sondern die Blutstauung in den Lungenvenen.

Anderseits wurde in letzter Zeit auch von klinischer Seite die bisher geleugnete Bedeutung der Lungenstarre als Atemhindernis in beschränktem Maße zugegeben, wie eine jüngst erschienene Arbeit von Romanoff(10) aus der Gerhardtschen Klinik beweist, in welcher — allerdings in Versuchen an der ausgeschnittenen Lunge — doch ein Einfluß der Gefäßfüllung auf die Größe der eingeatmeten Luftmenge zugegeben wird. In welchem Grade dieser Einfluß für die

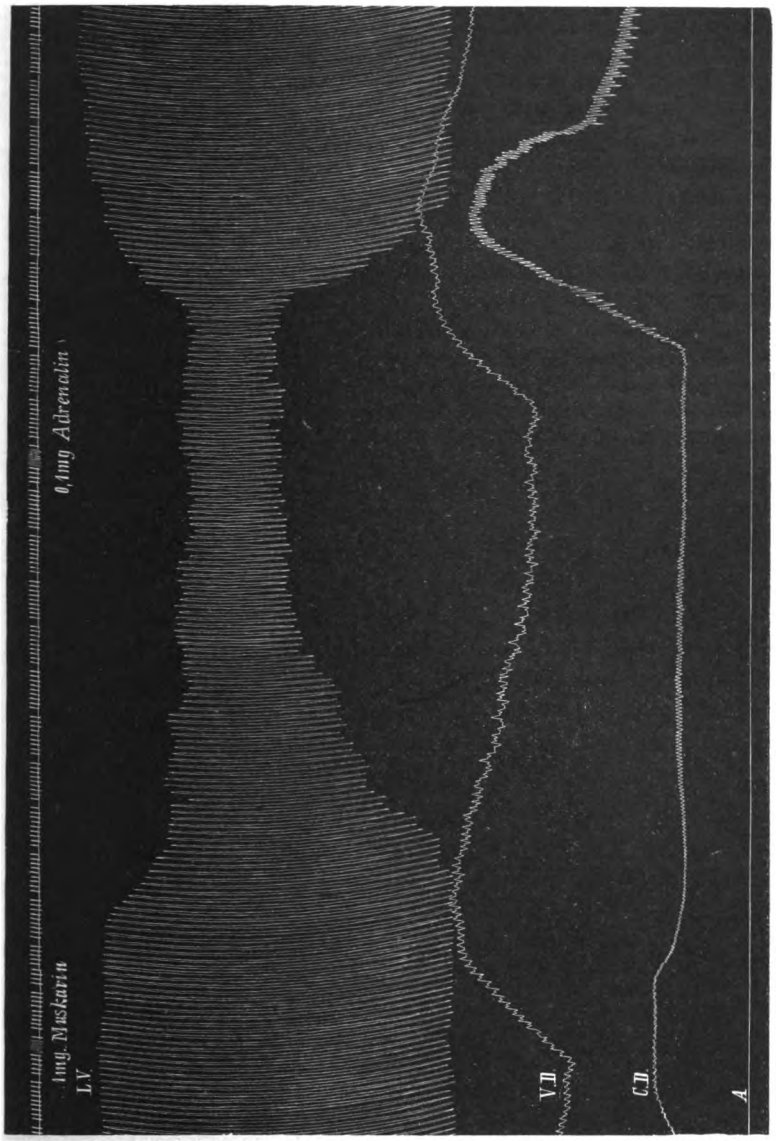
Verhältnisse im lebenden Tiere in Betracht kommt, geht aus der genannten Arbeit nicht hervor.

Während so im Prinzip von beiden Parteien die Bedeutung beider Momente für die Lungenventilation — Stauung im Lungenkreislauf und Bronchialkrampf — zugegeben wird, bestehen in der Bewertung des quantitativen Anteiles beider Komponenten große Differenzen.

Legen wir uns nun für den in den vorstehenden Versuchen gezeigten Muskarin-Adrenalin-Antagonismus diese Frage vor. Zunächst steht fest, daß beide Gifte die Zirkulation im gesamten Kreislauf und speziell auch im Lungenkreislauf stark beeinflussen. Während für das Muskarin von M. Großmann die Stauung im Lungenkreislauf durch Messung des Blutdrucks im linken Vorhof sicher bewiesen erscheint, haben die zahlreichen Forschungen der letzten Jahre über die Beeinflussung der Lungenzirkulation durch Adrenalin noch kein klares Bild der diesbezüglichen Verhältnisse ergeben. Immerhin geht, wenn wir von der Frage der Kontraktionsfähigkeit der Lungenarterien unter Adrenalinwirkung absehen, soviel aus den vorhandenen Arbeiten hervor, daß die schon a priori wahrscheinliche passive Blutüberfüllung der Lungengefäße infolge von Gefäßkontraktion im Splanchicusgebiet tatsächlich eintritt. Dafür spricht auch die eingangs von uns beschriebene Zunahme des Lungenvolumens, welche gleichzeitig mit der Vergrößerung der Atemexkursionen stattfindet. Damit im Einklang steht auch die gelegentliche Beobachtung, daß bei Kaninchen nach größeren intravenösen Adrenalingaben plötzlicher Exitus unter Austritt blutig-seröser Flüssigkeit in die Lungenwege erfolgt, eine Erscheinung, die auf Blutüberfüllung der Lunge hinweist.

Zur Entscheidung dieser Frage haben wir mit Hilfe der von M. Großmann (11) angegebenen Technik (Vorhofskanüle nach v. Basch) den Einfluß von Muskarin und Adrenalin auf den Druck im linken Vorhof studiert. Kurve IV zeigt, wie entsprechend den Angaben Großmanns der Druck im linken Vorhof nach Muskarininjektion ansteigt. Gleichzeitig verkleinert sich die Atmung in der bekannten Weise. Noch während der Verkleinerung der Atmung sinkt aber der Vorhofdruck wieder deutlich ab. Eine Adrenalininjektion steigert jetzt neuerlich den Vorhofdruck und zwar zu noch größerer Höhe als vordem das Muskarin. Währenddessen vergrößern sich die Atemschwankungen rasch zum ursprünglichen Ausmaß.

Der gleiche Anstieg des Vorhofdruckes ist also das eine Mal von Verkleinerung, das andere Mal von Vergrößerung der Atemexkursionen begleitet.



Kurve IV. Katze; decerebriert; Vagi durchschnitten.
LV = Lungenvolumen. VD = Druck im linken Vorhof. CD = Carotisdruck. A = Abszisse des Blutdrucks.

Die Abszisse des Vorhofsdruckes liegt 12 mm unter dem unteren Papierraum. Der Vorhofdruck schrieb 19 mm weiter nach links als Blutdruck und Lungenvolumen.

Die gleiche Steigerung des Vorhofdruckes durch Adrenalin sieht man bei Katzen auch unter normalen Zirkulationsverhältnissen, wenn keine Muskarinschädigung vorhergegangen ist; dabei vergrößern sich wie schon eingangs erwähnt, die Atemexkursionen in mäßigem Grade.

Wie unabhängig die Größe der Atemexkursionen von dem Verhalten des Druckes im linken Vorhof ist, geht auch aus der von uns bei Katzen gemachten Beobachtung hervor, daß bei kleinen, unzureichenden Muskarindosen zwar der Vorhofdruck deutlich anstieg, die Atemexkursionen aber, wie dies schon Brodie und Dixon beschrieben haben, nicht kleiner, sondern größer wurden.

Es sei noch kurz erwähnt, daß wir gelegentlich beim Hunde den durch Muskarin gesteigerten Druck im linken Vorhof nach Adrenalin wieder absinken sahen. Die Drucksteigerung im linken Vorhof, welche wir gewöhnlich durch Adrenalininjektion auslösten, deuten wir so, daß der durch den Gefäßkrampf gesteigerte Widerstand im großen Kreislauf die vollständige Entleerung des linken Ventrikels unmöglich macht: daher Rückstauung im kleinen Kreislauf. Gelegentlich aber mag, wie wir dies beim Hund gesehen haben, der inotrope Einfluß des Adrenalins auf das Herz ausreichen, um die Ausschöpfung des durch Muskarin im kleinen Kreislauf gestauten Blutes zu ermöglichen, trotz der gesteigerten Widerstände in der Peripherie.

Aus diesen Versuchen geht also mit Sicherheit hervor, daß es unter Adrenalin, wie schon früher vermutet, zur Stauung im Lungenkreislauf und zur Blutüberfüllung der Lungengefäße kommt. Die Einwirkung von Adrenalin und von Muskarin auf die Lungenzirkulation erfolgt also im gleichen Sinne, daher kann die antagonistische Beeinflussung der Lungenventilation durch diese Gifte unmöglich auf der Zirkulationsänderung beruhen.

Um weitere Beweise für diese Auffassung beizubringen, untersuchten wir den Effekt beider Gifte unter Bedingungen, die eine Änderung der Lungenzirkulation ausschlossen. Wir unterbanden die abführende Vene des plethysmographierten Lungenlappens. Da der Stiel dieses Lappens vollkommen isoliert wurde, konnte es nicht zur Ausbildung eines Kollateralkreislaufes über die anderen Lungenlappen kommen.

Es ist uns wohl bekannt, daß auf diesem Wege keine absolut komplette Unterbrechung des Kreislaufes in diesem Lappen zu erzielen ist, da Kommunikationen zwischen den Venae pulmonales und bronchiales bestehen dürften. Bekanntlich sind aber die letzteren sehr kleine Gefäße, die Richtung der Kommunikationen daher in der Regel die umgekehrte. Solche Bedenken fallen indes vollständig weg, wenn man den gestauten Lungenlappen betrachtet. Der Blutgehalt desselben ist bedeutend erhöht, auf dem Durchschnitt entleert sich reichlich blutige Flüssigkeit. Sehr schön kann man die Stockung der Zirkulation in diesem Lappen konstatieren, wenn man in eine Körpervene Amylnitrit injiziert. Während die übrigen Lungenlappen rasch schokoladebraun werden, behält der Lappen mit der abgebundenen Vene seine frühere dunkelrote Farbe dauernd bei. Jedenfalls ist die so erzeugte Lungenstauung viel beträchtlicher, als sie durch stärkste Muskarinwirkung hervorgerufen werden kann.

Welchen Einfluß die Abschnürung der Vene auf die Atembewegungen des zugehörigen Lungenlappens hat, zeigt folgender Versuch. Siehe Kurve V.

Der Anstieg beider Begrenzungslinien der Kurve zeigt zunächst die durch Blutüberfüllung bedingte Vergrößerung des Lungenlappens. Gleichzeitig kommt es zu einer geringen Vergrößerung der einzelnen Atemexkursionen[1]) Wir haben in anderen ganz gleich angestellten Versuchen gesehen, daß die Atemexkursionen auch gleichbleiben oder um ein geringes kleiner werden können.

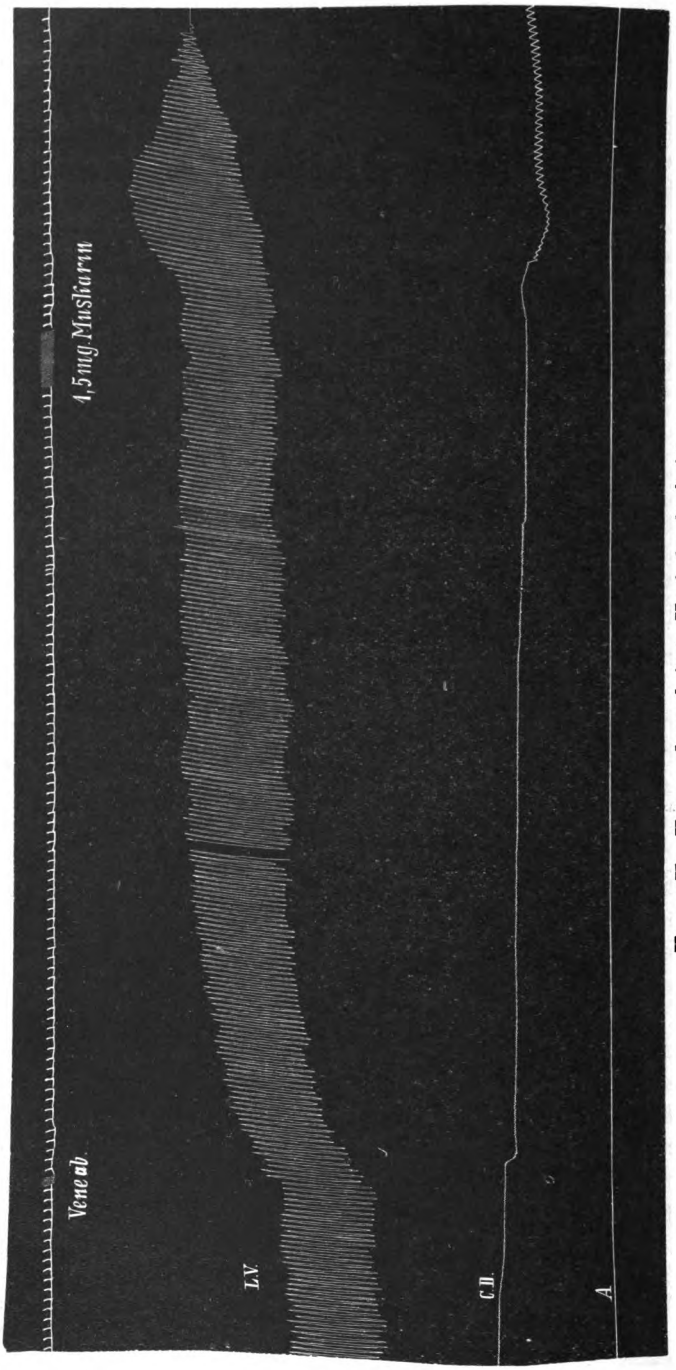
Obwohl wir die künstliche Respiration bei unserem Atmungsapparat, was Menge und Strömungsgeschwindigkeit der Atmungsluft anbelangt, stets den natürlichen Verhältnissen des Tieres angepaßt haben, könnte man doch den Einwand machen, daß die Kraft des Atmungsapparates zu groß war, um die durch Zirkulationsstörung gesetzten Hindernisse an der Atemkurve hervortreten zu lassen. Wir haben es deshalb nicht unterlassen, den gleichen Versuch in der Weise zu wiederholen, daß wir bloß die Lunge rhythmisch aufblähten, aber nicht absaugten, sondern das exspiratorische Zusammenfallen den elastischen Kräften der Lunge überließen. Auch bei dieser Anordnung erhielten wir das gleiche Resultat.

In diesem Zustand aufgehobener Zirkulation im onkometrierten Lungenlappen haben wir nun Muskarin injiziert, ausgehend von der anatomischen Tatsache, daß der Bronchialbaum seine Gefäße nicht aus der Arteria pulmonalis, sondern aus der Aorta thoracica bekommt. Die beigefügte Kurve V zeigt sehr deutlich, daß nach Muskarininjektion die Atemexkursionen vorübergehend größer werden, wie man es bei Katzen öfters sehen kann, daß es dann aber rasch, genau so wie im nicht gestauten Lappen zur völligen Aufhebung der Atemschwankungen kommt. Nachfolgende Adrenalininjektion hat auch hier die typische Wirkung: Aufhebung des Bronchialmuskelkrampfes.

In diesen Versuchen, wo im onkometrierten Lungenlappen die Zirkulation andauernd hochgradigst gestaut, ja nahezu völlig unterbrochen war, kann sowohl die Muskarin- wie die Adrenalinwirkung unmöglich durch Kreislaufänderung erklärt werden. Da eine Änderung der Elastizität der Alveolarwände durch diese Mittel nicht denkbar ist, bleibt nur der Schluß übrig, daß es sich um Änderung im Tonus der Bronchialmuskulatur handelt, die durch Muskarin in Krampf gesetzt wird, welchen das Adrenalin wieder löst.

---

1) Dieser Teil des Versuchs ist in gleicher Weise bereits von Dixon und Brodie mit ähnlichem Resultat ausgeführt worden. Kurven davon sind nicht publiziert.



Kurve V. Katze; decerebriert; Vagi durchschnitten.
LV = Lungenvolumen. CD = Carotisdruck. A = Abszisse.
Saugung beim Atmungsapparat abgestellt.

Was wir bei unserer Versuchsanordnung (eröffneter Thorax, Onkometer) gesehen haben, dürfte auf die Verhältnisse beim normalen Tier übertragbar sein. Dafür spricht nicht nur, daß auch andere Pharmaka bei Prüfung mit dieser Versuchsanordnung geradeso wirken wie am normalen Tier, sondern ganz speziell, daß auch der Muskarin-Adrenalin-Antagonismus in gleicher Weise am intakten Tier gezeigt werden kann.

Zu diesem Zwecke benutzten wir die Dresersche Methode(12) zur Messung der Exspirationsluft. Die Katze erhielt leichte Äthernarkose und atmete spontan durch eine Trachealkanüle. Die Exspirationsluft konnte nach Belieben in einem graduierten Glaszylinder über Wasser aufgefangen werden.

Das durchschnittliche Volumen von je 5 Exspirationsstößen betrug 260 ccm. Allmähliche intravenöse Injektion von 4,5 mg Muskarin im Laufe von 8 Min. reduzierte das Atemvolumen auf 0; nach intravenöser Injektion von 0,2 mg Adrenalin maßen wir bereits nach einer halben Minute ein Atemvolumen von 150 ccm (5 Exspirationsstöße), nach 3 Min. war das frühere Atemvolumen erreicht (270 ccm).

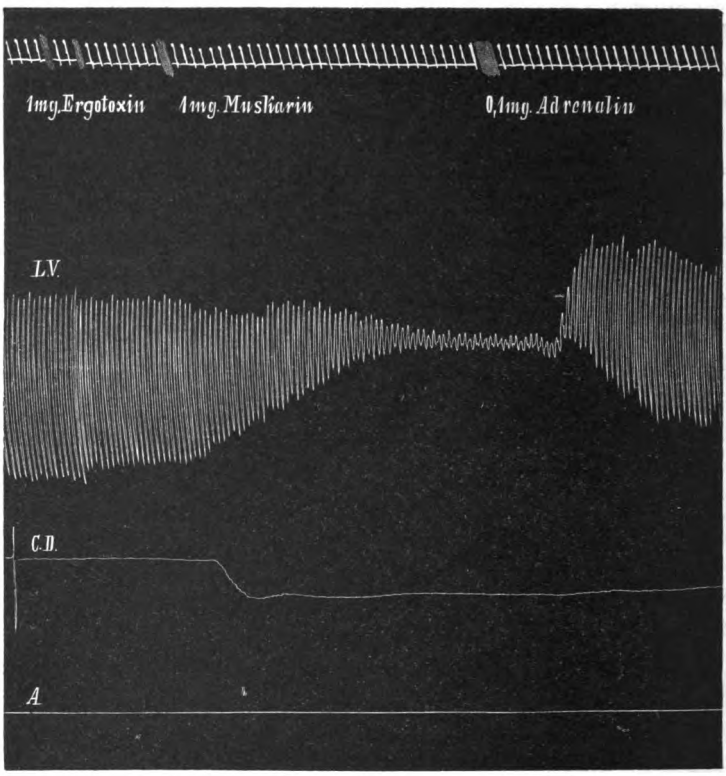
In demselben Sinne darf dann auch die Lösung eines Bronchialkrampfes beim Menschen (Asthma bronchiale) durch Adrenalininjektion gedeutet werden, wobei wir annehmen müssen, daß hier die subkutane Injektion des Adrenalins in gleicher Weise wirkt wie die intravenöse in unseren Tierversuchen.

Wir sind also zu dem Ergebnis gelangt, daß Adrenalin auf die normale Bronchialmuskulatur in geringem Grade, sehr stark aber auf die krampfhaft kontrahierten Bronchialmuskeln erschlaffend wirkt. Suchen wir nun diese Wirkung des Adrenalins unter die übrigen Wirkungen desselben einzureihen, so schließt sie sich als Hemmungseffekt an die erschlaffende Wirkung dieser Substanz auf die Muskulatur des Magen-Darmkanals, der Katzenblase und der Koronargefäße an. Auch in einer weiteren Beziehung verhält sie sich gleichsinnig den sonstigen Adrenalinhemmungen. Dale(13) hat nämlich gezeigt, daß das aus dem Mutterkorn dargestellte Ergotoxin die fördernden Wirkungen des Adrenalins aufhebt oder umkehrt, die hemmenden hingegen unbeeinflußt läßt. Injiziert man nun einer Katze soviel Ergotoxin, bis Adrenalin den Blutdruck nicht mehr steigert oder schon senkt, so bleibt doch die erweiternde Wirkung des Adrenalins auf die normale und auf die durch Muskarin in Krampf versetzte Bronchialmuskulatur bestehen. Siehe Kurve VI.

Dieses Verhalten erledigt auch den eventuellen Einwand, daß die Erweiterung des Bronchiallumens durch Adrenalin auf einer Kon-

traktion der in der Bronchialschleimhaut verlaufenden Verzweigungen der Arteriae bronchiales beruhe. Wäre dies so, so müßte nach Ergotoxin die bronchialerweiternde Wirkung des Adrenalins verschwinden.

Von den zurzeit bekannten Hemmungswirkungen des Adrenalins auf die glatte Muskulatur, steht die von uns beobachtete Wirkung auf die Bronchialmuskulatur physiologisch am nächsten der er-



Kurve VI. Katze; decerebriert; Vagi durchschnitten.
LV = Lungenvolumen. CD = Carotisdruck. A = Abszisse.

schlaffenden Wirkung auf die Trachealmuskeln, welche Kahn(14) beschrieben hat.

Beachtenswert ist, daß Beer(15) sowie Dixon und Brodie gezeigt haben, daß die im Muskarinkrampf befindliche Bronchialmuskulatur durch elektrische Reizung des peripheren Vagusstumpfes erschlafft werden kann. Dieselbe wirkt demnach ganz so wie eine

Adrenalininjektion. Danach ist es denkbar, daß im Vagusstamm sympathische Bronchodilatatoren verlaufen, eine Vorstellung, für welche der mannigfache Faseraustausch zwischen Hals- und Brustsympathikus und Vagus ausreichende anatomische Unterlage bietet.

Zusammenfassung:

1. Intravenöse Injektion von Adrenalin bewirkt eine Vergrößerung der Atemexkursionen der Lunge und zwar schwächer im normalen Zustand, bedeutend stärker hingegen im Zustand des Muskarinasthmas.

2. Dieser Muskarin-Adrenalin-Antagonismus erwies sich als geeignet zur Entscheidung der Frage, ob Bronchialkrampf oder Stauung im Lungenkreislauf (Lungenstarre) das wesentliche Atemhindernis beim Muskarinasthma bildet. Es ließ sich zeigen, daß dem Bronchialkrampf die ausschlaggebende Bedeutung zukommt. Die Gegenwirkung des Adrenalins beruht demnach in der Lösung des durch Muskarin erzeugten Bronchialkrampfes.

3. Auch der durch Peptoninjektion erzeugte Bronchialkrampf wird durch Adrenalin aufgehoben, nicht hingegen der durch β-Imidazolylaethylamin hervorgerufene.

4. Gleich wie die übrigen Hemmungswirkungen des Adrenalins im Organismus, wird auch die bronchodilatatorische Wirkung desselben durch Ergotoxin nicht beeinflußt.

Wenn wir zum Schluß auf die eingangs erwähnten therapeutischen Erfolge des Adrenalins beim Asthma bronchiale zurückkommen, so haben dieselben durch unsere Untersuchung eine experimentelle Stütze und Deutung erfahren. Die Tatsache, daß die Adrenalinwirkung dabei nicht durch Zirkulationsänderung, sondern durch Bronchialerweiterung zustande kommt, ermöglicht aber eine diagnostische Anwendung von Adrenalininjektionen in der menschlichen Pathologie zur Aufdeckung bronchokonstriktorischer Vorgänge auch bei anderen Krankheitszuständen als Asthma bronchiale. Einige Versuche, die wir beide auf inneren Abteilungen (I. med. Abteilung des k. k. Krankenhauses Wieden, Prof. Dr. M. Sternberg und Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Wien, kais. Rat Dr. A. Lerch) in dieser Richtung unternahmen, haben die Anwesenheit solcher bronchospastischer Zustände bei Fällen von Herzmuskelinsuffizienz, Nephritis, sowie insbesondere bei jenen vorübergehenden dyspnoischen Zuständen der Emphysematiker, welche gewöhnlich auf Herzschwäche bezogen werden, wahrscheinlich gemacht.

Daß eine der Ursachen solcher vorübergehender Bronchialmuskelkrämpfe in der Reizung eines bronchokonstriktorischen Zentrums in der Medulla oblongata durch das Stauungsblut zu erblicken ist, ist uns nach Tierversuchen wahrscheinlich, in denen durch Abklemmung der Vena cava superior bei intakten Nervi vagi Bronchokonstriktion eintrat.

Literaturverzeichnis.

1. Kaplan, Medical News, 1905, zit. nach Jagic.
2. v. Jagic, Berliner klin. Woch., 1909, S. 583.
3. Dixon and Brodie, Journal of Physiology, Vol. XXIX, 1903.
4. Cloëtta, Archiv für experim. Pathol. u. Pharmak., 1910, Bd. 63, p. 147.
5. Biedl und Kraus, Zentralblatt für Physiol., 1910, Bd. 24, No. 7 S. 258 und Biedl, Innere Sekretion, 1910, S. 196.
6. Dale and Laidlaw, Journal of Physiology, Vol. XLI, 1910, p. 318.
7. M. Grossmann, Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. 12, 16, 20 u. 62.
8. Einthoven, Pflügers Archiv, Bd. 51, 1892, p. 367.
9. M. Grossmann, Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. 62, 1907, p. 238.
10. Romanoff, Archiv für experim. Pathol. und Pharmak., Bd. 64, S. 183, 1911.
11. M. Grossmann, Zeitschr. für klin. Medizin, Bd. 12, 1887, p. 550.
12. Dreser, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 26, 1890, p. 237.
13. Dale, Journal of Physiology 1906, Bd. 34, p. 163.
14. Kahn, Archiv für Anatomie und Physiologie, 1907, p. 398 (Physiol. Abteilung).
15. Beer, Archiv für Anatomie und Physiologie 1892, Supplement, S. 101.

XIV.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
(Direktor: Edwin Stanton Faust.)

11. Über die pharmakologischen Eigenschaften einiger saurer Oxydationsprodukte des Cholesterins.

Von

Dr. med. et phil. **Ferdinand Flury**,
I. Assistent am Institut.

(Mit 11 Kurven).

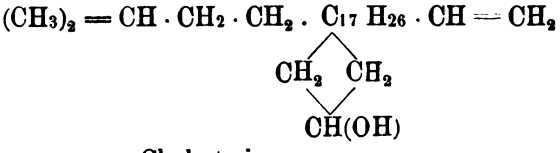
Das Cholesterin findet sich im tierischen Organismus als konstanter Bestandteil wohl jeder lebenden Zelle und man darf aus diesem allgemeinen Vorkommen schließen, daß ihm höchstwahrscheinlich lebenswichtige Funktionen im Haushalt der Zelle zukommen. Wenn auch einige von diesen in den letzten Jahren in ihrer physiologischen Bedeutung richtig erkannt worden sind, so müssen doch unsere Kenntnisse in dieser Beziehung heute noch recht mangelhafte genannt werden. Nachdem aber die chemische Durchforschung der Cholesterinreihe fast täglich neue wichtige Resultate zeitigt, scheint begründete Aussicht vorhanden, daß auch die physiologische Seite des Problems in absehbarer Zeit eine wesentliche Förderung erfahren wird.

Das reichliche Vorkommen von Cholesterin und seinen Verbindungen in den Gebilden der Haut, in allen Hornsubstanzen, in den Haaren und Federn, auch in den wachsartigen Überzügen vieler Pflanzen spricht zweifellos für die von Goldstein[1]) geäußerte Ansicht, daß es sich hierbei um die Rolle eines Schutzfettes für den Organismus handle. Weiter läßt sich daran denken, daß Cholesterinverbindungen oder Oxycholesterine im Wasserhaushalt der Zelle von Bedeutung sind, denn bekanntlich vermögen diese Stoffe große Mengen von

1) W. Glikin, Über Cholesterine und verwandte Stoffe, Biochem. Zentralblatt 7, S. 289 (1908).

Wasser aufzunehmen und sehr beständige Emulsionen mit Fetten und fettartigen Substanzen zu bilden. Möglicherweise ist diese Eigenschaft auch für die Resorption von Fetten von physiologischer Bedeutung. Eine wichtige Rolle des Cholesterins im Organismus dürfte auch seine Fähigkeit sein, mit einer Reihe von Giften saurer Natur ungiftige Verbindungen einzugehen. Als bekanntestes Beispiel hierfür ist die Entgiftung von Saponinen durch Cholesterin zu nennen. Auch die zahlreichen Beispiele von schützender Wirkung gegenüber der Hämolyse (Hemmung der Hämolyse) dürften auf ähnliche chemische Reaktionen[1]) zurückzuführen sein. Einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit hat schließlich die Annahme, daß das Cholesterin die Muttersubstanz der Gallensäuren ist, denn es kann heute kaum mehr einem Zweifel unterliegen, daß das Cholesterin im Organismus durch Oxydations- oder Spaltungsprozesse eine Umwandlung erfährt, wobei es zur Bildung cholsäureähnlicher Verbindungen kommen kann, wie im folgenden ausgeführt wird.

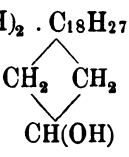
Wir wissen aus den Untersuchungen von Jankau, Morgenroth, Reicher, A. Magnus-Levy[2]) u. A., daß das Cholesterin nach der Resorption vom Darm oder vom Unterhautzellgewebe aus nur zum Teil mit den Fäces ausgeschieden wird, während ein anderer Teil im Organismus verbleibt. Da es als Alkohol und als ungesättigte Verbindung einen relativ leicht oxydierbaren Körper darstellt, können wir sicher mit dem Vorkommen von Oxydationsprodukten im Organismus rechnen. Solche Derivate sind als „Oxycholesterine" bereits bekannt und es ist sehr leicht denkbar, daß auch die verschiedenen Gallensäuren hierher gehören. Der Gedanke an eine engere Verwandtschaft des Cholesterins mit den Gallensäuren ist bereits wiederholt ausgesprochen worden, und wenn schon bisher die Ähnlichkeit gewisser Farbenreaktionen diese Vermutung zu stützen schien, so können wir heute auch aus der Ähnlichkeit in der Zusammensetzung auf eine chemische Zusammengehörigkeit dieser Verbindungen schließen.



Cholesterin.

1) Vgl. A. Schmincke und F. Flury, Über das Verhalten der Erythrocyten bei chronischer Ölsäurevergiftung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **64**, 126 (1910).

2) A. Magnus-Levy, Über die Resorption von Cholesterinestern. Biochem. Zeitschr. **34**, 169 (1911).



Cholsäure.

Es war demnach von hohem Interesse, zunächst das Verhalten der ersten Oxydationsprodukte des Cholesterins, von denen anzunehmen ist, daß sie auch im Organismus normalerweise gebildet werden, etwas eingehender als das bisher geschehen ist, zu studieren. Durch die Arbeiten von Redtenbacher, Löbisch, Tappeiner, Latschinoff, Mauthner und Suida, Diels und Abderhalden, sowie insbesondere von Windaus[1]) kennen wir bereits eine Anzahl derartiger chemisch gut charakterisierter Oxydationsprodukte saurer Natur. Die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Dr. E. St. Faust ermöglichte mir die eingehende pharmakologische Untersuchung solcher von Herrn Prof. Dr. Windaus überlassener Präparate. Im Laufe dieser Arbeiten ergab sich die interessante Tatsache, daß einige vom Cholesterin abgeleitete Säuren intensive Giftwirkungen zeigen, die in jeder Hinsicht mit den bekannten giftigen Eigenschaften der Gallensäuren verglichen werden können. Bevor ich im Folgenden eine ausführliche Schilderung derselben gebe, möchte ich kurz auf die chemische Vorgeschichte der geprüften Stoffe eingehen.

Unsere Kenntnis über die Konstitution des Cholesterins haben vor allen die eingehenden Untersuchungen von A. Windaus, Diels und Abderhalden, Mauthner und Suida soweit gefördert, daß wir in seinem Molekül einen Komplex von hydrierten Ringen annehmen müssen, in dem außer einer ringständigen sekundären Alkoholgruppe eine Isoamylgruppe und ein endständiger Vinylrest enthalten

---

1) Redtenbacher, Über die Einwirkung von Salpetersäure auf Choloidinsäure und Cholesterin. Lieb. Ann. 57, 148, vgl. Biochem. Zentralbl. 7, 376 (1908).

W. Löbisch, Zur Kenntnis des Cholesterins. Chem. Ber. 5, 510 (1872).

H. v. Tappeiner, Über die Einwirkung von saurem chromsaurem Kali und Schwefelsäure auf Cholsäure. Lieb. Ann. 140, 211, vgl. Biochem. Zentralbl. 7, 376 (1908).

P. Latschinoff, Über einige neue Oxydationsprodukte des Cholesterins. Chem. Ber. 11, 2059 (1878).

J. Mauthner und Suida, Beitrag zur Kenntnis des Cholesterins. Monatshefte für Chemie 19, 565, (1898).

O. Diels und E. Abderhalden, Über den Abbau des Cholesterins. Chem. Ber. 36, 3177 (1903).

A. Windaus, Über Cholesterin. XII. Chem. Ber. 42, 3770 (1909). Literatur!

sind. Bei der nahen Verwandtschaft des Cholesterins mit dem hydrierten Reten, einem Homologen des Phenanthrens, ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß in ihm ein kompliziert zusammengesetztes Terpen vorliegt.

Wie Diels und Abderhalden[1]) gezeigt haben, wird Cholesterin durch unterbromigsaures Kalium an der sekundären Alkoholgruppe angegriffen und in eine Säure $C_{27}H_{44}O_4$ verwandelt.

Nach Windaus[2]) erfolgt die Oxydation nach folgendem Schema:

$$(CH_3)_2 = CH - CH_2 - CH_2 - C_{17}H_{26} - CH : CH_2 \rightarrow$$

$$CH_2 - CH(OH) - CH_2$$

Cholesterin.

$$\rightarrow (CH_3)_2 = CH - CH_2 - CH_2 - C_{17}H_{26} - CH : CH_2$$

$$COOH \qquad CH_2 \cdot COOH$$

Bei weiterem Abbau dieser Säure durch eine drei Atomen Sauerstoff entsprechende Menge Kaliumpermanganat erfolgt an der ungesättigten Vinylgruppe Oxydation, wobei aus der Säure $C_{27}H_{44}O_4$ durch eine eigenartige Ringschließung eine Säure von der Formel:

$$C_{27}H_{40}O_5$$

entsteht. Dieselbe ist eine ungesättigte Monoketodicarbonsäure, und läßt sich nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnis des Cholesterinmoleküls in ihrer Konstitution durch die Formulierung

$$(CH_3)_2 = CH - CH_2 - CH_2 - C_{17}H_{26} - CO$$

$$COOH \quad C(COOH) : CH$$

wiedergeben.

Nach Zuführung weiterer drei Atome Sauerstoff durch Einwirkung von Kaliumpermanganat entsteht aus dieser Säure $C_{27}H_{40}O_5$ eine gesättigte Säure $C_{27}H_{40}O_8$, die nach der Formulierung

$$(CH_3)_2 = CH - CH_2 - CH_2 - C_{17}H_{26} - CO - COOH$$

$$COOH \quad CO - COOH$$

als eine Diketotricarbonsäure aufzufassen ist.

---

1) Ber. d. Chem. Ges. **36**, 3177 (1903); **37**, 3092 (1904).
2) Ber. d. Chem. Ges. **42**, 3770 (1909).

Bei weiterer Oxydation mit Chromsäure zerfällt diese Säure $C_{27}H_{40}O_8$ in zwei Moleküle Kohlensäure und die Tricarbonsäure $C_{25}H_{40}O_6$, deren Formel zur Zeit in

$$(CH_3)_2 = CH - CH_2 - CH_2 - C_{17}H_{26} - COOH$$
$$\diagup\!\diagdown$$
$$COOH \quad COOH$$

aufgelöst werden kann.

Die erwähnten Säuren des Cholesterins zeigen in ihren Eigenschaften eine gewisse Ähnlichkeit mit den hochmolekularen Fettsäuren, sie sind gut kristallisierende perlmutterglänzende Körper, die mit Alkalien in Wasser mehr oder weniger lösliche Salze geben. Die wässerigen Lösungen der Alkalisalze sind zum Teil opalisierend trübe und schäumen beim Schütteln ähnlich wie Seifenlösungen. Die Säure $C_{27}H_{40}O_8$ bildet mit Wasser eine stark schäumende kolloidale Lösung, während die Säure $C_{27}H_{40}O_5$ in Wasser unlöslich ist. Das Natriumsalz der Säure $C_{27}H_{44}O_4$ ist in Wasser in der Kälte schwer löslich. Da die Löslichkeitsverhältnisse anderer mir zur Verfügung stehender Cholesterinderivate diese zur pharmakologischen Prüfung wenig geeignet erscheinen ließen, beschränke ich mich im Folgenden auf die Mitteilung der wichtigsten Ergebnisse bei der pharmakologischen Untersuchung der Säuren

$C_{27}H_{44}O_4$
$C_{27}H_{40}O_5$
$C_{27}H_{40}O_8$

Wirkung der sauren Oxydationsprodukte des Cholesterins auf tierische Gewebe.

Versuch Nr. I.

Einer kleinen Esculenta wurde 1 ccm einer 2proz. Lösung des Kaliumsalzes der Säure $C_{27}H_{44}O_4$, entsprechend **0,02 g** der Säure, in den Rückenlymphsack injiziert und die Injektionsstelle mit Kollodium verschlossen. Am Tage nach der Injektion zeigte das dunkelgefärbte Tier eine scharf begrenzte hellgelbe Verfärbung der über dem Lymphsack befindlichen Haut, die matt glänzend und ödematös geschwollen war. Das Tier verendete am vierten Tage nach der Injektion.

Versuch Nr. II.

Einer kräftigen mittelgroßen Temporaria wurden mittels der Injektionsspritze 3 ccm einer Lösung des Kaliumsalzes der Säure $C_{27}H_{44}O_4$, entsprechend **0,02 g** der Säure injiziert. Nach Ablauf von 4 Tagen begann das Hautpigment[1]) in der Umgegend der Injektionsstelle zu schwinden,

1) Bekanntlich sind die Gallensäuren auch das einzige bekannte Lösungsmittel für ein anderes Pigment, den Sehpurpur.

eine weitere Veränderung war nicht festzustellen. Das Tier blieb am Leben.

Wegen der Schwerlöslichkeit der Alkalisalze der Säuren wurden die Lösungen entweder nach Erwärmung auf 30—35°, oder in Breiform eingespritzt.

Versuch Nr. III.

Eine Temporaria erhielt eine Injektion von 2 ccm einer 1proz. Lösung des Kaliumsalzes der Säure $C_{27}H_{40}O_5$, entsprechend 0,02 g der Säure, ohne daß sich in den ersten zwei Wochen nach der Injektion irgend eine besondere Veränderung wahrnehmen ließ. Erst in der dritten Woche begann das Pigment der Rückenhaut allmählich soweit zu schwinden, daß schließlich der ganze Rücken des Tieres fast völlig farblos war. Das Wohlbefinden des Tieres blieb scheinbar durchaus ungestört.

Versuch Nr. IV.

Einer sehr hell gefärbten Esculenta wurden 2 ccm einer 2proz. Lösung des Kaliumsalzes der Säure $C_{27}H_{40}O_5$, entsprechend 0,04 g der Säure, in den Rückenlymphsack injiziert. Nach Ablauf eines Tages zeigte sich der ganze Bereich des Lymphsackes dunkel verfärbt und die Epidermis getrübt. Am vierten Tag war ein pfenniggroßer Epithelverlust zu beobachten, der diesen umgebende Rand der Rückenhaut war schwarz, innen blutig umsäumt, die darunter sichtbaren Weichteile waren bis auf die Knochen in die Tiefe gehend zerstört. Der Frosch verendete am 10. Tage.

Nach der liebenswürdigen Mitteilung des Herrn Professors Dr. Schmincke in München, früher Prosektor am Pathologischen Institut in Würzburg, ergab sich bei der mikroskopischen Untersuchung der Haut des Frosches Nr. IV eine Nekrose der Epidermis mit teilweiser Abhebung der nekrotischen Epithelien, körnige Trübung und bis zur Koagulationsnekrose führende Degeneration der Hautdrüsenepithelien mit Desquamation der veränderten Zellen; Nekrose der Bindegewebszellen des Coriums; Aufquellung der Fibrillen des Coriums mit teilweiser Zerklüftung. An einzelnen Stellen fanden sich in den nekrotischen Partien eosinophile Wanderzellen. (Lymphocyten beim Frosch.)

Versuch Nr. V.

Einem Frosch (Temporaria) wurden 2 ccm einer 1proz. Lösung des Natriumsalzes der Säure $C_{27}H_{40}O_8$ in den Rückenlymphsack injiziert, also 0,02 g der Säure entsprechend. Nach zwei Tagen trat eine schmutzige Verfärbung der Rückenhaut auf, die nach einem weiteren Tag blutig infiltriert und ödematös geschwollen erschien. Vereinzelt zeigten sich graue Flecken und Epitheldefekte. Am fünften Tage nach der Injektion ging der Frosch zugrunde. Der ganze Rücken zeigte eine scharf begrenzte, grünlich-grau verfärbte Nekrose der trüben, samtartig aussehenden Rückenhaut mit eingefallenen Rändern.

Versuch Nr. VI.

Einer Temporaria wurde $^1/_2$ ccm einer 5 proz. Lösung des Kaliumsalzes der gleichen Säure $C_{27}H_{40}O_8$, entsprechend 0,025 g der Säure, injiziert. Das Tier verendete innerhalb 24 Stunden nach der Injektion. Auch hier zeigte sich die gesamte Rückenhaut stark nekrotisch.

Es handelt sich bei der Wirkung der genannten Stoffe also um eine spezifische Abtötung des Gewebes, die jedoch nichts zu tun hat mit der durch starke Säuren und Schwermetallsalze hervorgerufenen Ätzung und Nekrose, da sich durch diese Verbindungen weder Eiweißfällen noch Säurewirkung zeigen. Die genannten Säuren des Cholesterins können demnach auch als molekular wirkende Protoplasmagifte bezeichnet werden. Wichtig ist für die Art der Wirkung d. h. den lokalen Charakter derselben die in einigen Fällen besonders deutlich ausgeprägte langsame Resorption der injizierten Giftlösungen.

Über das Verhalten der sauren Cholesterinoxydationsprodukte gegenüber den roten Blutkörperchen.

Die folgenden Untersuchungen wurden in der Weise ausgeführt, daß die aus dem defibrinierten Blut nach dreimaligem Zentrifugieren und Waschen mit 0,85 proz. Kochsalzlösung erhaltenen Blutkörperchen in einer 5 proz. Aufschwemmung mit obiger Kochsalzlösung den zu prüfenden Lösungen[1]) beigemischt wurden.

I. Versuche mit Menschenblutkörperchen. Temperatur 18°.

Konzentration	K-Salz von $C_{27}H_{40}O_5$	K-Salz von $C_{27}H_{40}O_8$
1 : 1000	Sofort komplette Hämolyse	Sofort teilweise Hämolyse
1 : 5000	„	Keine Hämolyse
1 : 10000	„	„
1 : 20000	Sofort teilweise Hämolyse	„

II. Versuche mit Hundeblutkörperchen. Temp. 18°.
(Blut von 11 verschiedenen Tieren.)

Konzentration	K-Salz von $C_{27}H_{40}O_5$
1 : 1000	Sofort komplette Hämolyse
1 : 5000	„
1 : 10000	Nach 30—37 Min. komplett
1 : 20000	Keine Hämolyse

1) Wegen der besseren Löslichkeit wurden die Kaliumsalze verwendet.

III. Versuche mit Rinderblutkörperchen.

Je 0,5 ccm einer 5 proz. Aufschwemmung der Erythrocyten wurden mit 2,5 ccm der zu prüfenden Lösungen vermischt. Temperatur 16—17,5°.

Konzentration	K-Salz von $C_{27}H_{44}O_4$	K-Salz von $C_{27}H_{44}O_5$	K-Salz von $C_{27}H_{40}O_8$
1 : 500	Keine Hämolyse	Sofort komplett Hämolyse	Sofort komplett Hämolyse
1 : 1000	" "	"	Sofort teilw. Hämol.
1 : 2500	" "	"	Nach 60 Minuten teilweise Hämolyse
1 : 5000	" "	"	Nach 60 Minuten keine Hämolyse
1 : 10000	" "	"	" "
1 : 20000	" "	Sofort teilw. Hämol.	" "
1 : 40000	" "	Nach 60 Minuten keine Hämolyse	" "

IV. Versuche mit Pferdeblutkörperchen.

Konzentration	K-Salz von $C_{27}H_{44}O_4$	K-Salz von $C_{27}H_{44}O_5$	K-Salz von $C_{27}H_{40}O_8$
1 : 500	Keine Hämolyse	Sofort kompl. Hämolyse	Sofort kompl. Hämolyse
1 : 1000	" "	"	Keine Hämolyse
1 : 2500	" "	Nach 5 Minuten kompl.	" "
1 : 5000	" "	"	" "
1 : 10000	" "	"	" "
1 : 20000	" "	"	" "

Beobachtungsdauer 10 Minuten. Temperatur 15—16°.

Versuche mit Pferdeblutkörperchen im Brutschrank.

Konzentration	K-Salz von $C_{27}H_{44}O_4$	K-Salz von $C_{27}H_{44}O_5$	K-Salz von $C_{27}H_{40}O_8$
1 : 1000	Nach 24 Stunden kompl. Hämolyse	Nach 24 Stunden kompl. Hämolyse	Nach 24 Stunden kompl. Hämolyse
1 : 2500	" "	" "	" "
1 : 5000	" "	" "	Nach 24 Stunden teilweise Hämolyse
1 : 10000	" "	" "	" "
1 : 20000	" "	Nach 24 Stunden teilweise Hämolyse	" "

Beobachtungsdauer 24 Stunden. Temperatur 37,5°.

Vergleich mit der hämolytischen Wirkung der Gallensäuren und einiger Saponine.

Genauere Untersuchungen über die hämolytischen Wirkungen der Gallensäuren verdanken wir Rywosch[1]), einem Schüler Koberts. Dieser verfuhr bei seinen quantitativen Versuchen in der Weise, daß er 1 ccm Blut mit einem bestimmten Quantum physiologischer Kochsalzlösung verdünnte und darauf 1 ccm der zu prüfenden Lösung hinzufügte. Zur Kontrolle benutzte er stets eine Verdünnung von 1 ccm Blut mit der entsprechenden Menge physiologischer Kochsalzlösung ohne weiteren Zusatz. Das zu den Versuchen verwendete Blut stammte in der Regel von Kälbern; vergleichende Untersuchungen mit Hunde-, Kaninchen- und Katzenblut führten im wesentlichen zu gleichen Resultaten. Nach den von Rywosch gemachten Beobachtungen erreicht die hämolytische Wirkung der Gallensäuren bereits bei Konzentrationen von 1 : 1700 ihre Grenze. Vergleichshalber prüfte ich die Säuren des Cholesterins auch weiter unter genauer Einhaltung des von Rywosch eingeschlagenen Verfahrens, da die von mir ausgeführten Versuche, entsprechend den neueren Forschungen über die Schutzwirkung der im Serum gelösten Stoffe, mit gewaschenen Blutkörperchen angestellt waren.

Statt der Wiedergabe ausführlicher Versuchsprotokolle beschränke ich mich hier auf die Zusammenfassung der gewonnenen Resultate. Als wesentliches Ergebnis der vergleichenden Untersuchungen ist hervorzuheben, daß den Alkalisalzen der Säuren $C_{27}H_{40}O_5$ und $C_{27}H_{40}O_8$ eine bedeutend höhere hämolytische Kraft als den gallensauren Alkalien zukommt. Noch in Verdünnungen von 1 : 20000 bewirken die Salze der erstgenannten Säure, in Verdünnungen von 1 : 5000 diejenigen der zweiten Säure nach zweistündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur Hämolyse von mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntem Rinderblut. Das hämolysierende Vermögen der Säure $C_{27}H_{40}O_5$ ist also dem mancher Saponinsubstanzen gleich. In dieser Hinsicht würde ferner die Säure $C_{27}H_{40}O_8$ auf eine Stufe mit dem Ricinus-Solvin, und die Säure $C_{27}H_{44}O_4$ etwa in die gleiche Reihe wie die Taurocholsäure und die Choloidinsäure zu setzen sein. Da die einzelnen Gallensäuren in ihrer hämolytischen Wirkung unter sich beträchtlich differieren, lassen sich generelle zahlenmäßige Vergleiche

1) Rywosch, Über die giftige Wirkung der Gallensäuren. Inaug. Dissertation Dorpat 1891, S. 18.

mit den Cholesterinsäuren nicht geben; es wird deshalb auf die folgende Tabelle verwiesen.

Tabellarische Zusammenstellung einiger hämolytisch wirkender Substanzen [1]), nach ihrer hämolytischen Kraft geordnet.

Name der Substanz	Wirkungsgrenze (bei völliger Auflösung)	Beobachter
Dioscin	1 : 400000	Honda
Cyklamin	1 : 100000	Tufanow unter Kobert
Smilacin krist.	1 : 80000	Kruskal unter Kobert
Cholesterinsäure $C_{27}H_{40}O_5$	1 : 20000	Flury
Agrostemmasapotoxin	1 : 15000	Kruskal unter Kobert
Saponin Merck	1 : 10000	Pachorukow
Solanin	1 : 8300	Kobert
Cholesterinsäure $C_{27}H_{40}O_3$	1 : 5000	Flury
Taurochlosäure	1 : 1500	Rywosch unter Kobert
Cholesterinsäure $C_{27}H_{44}O_4$	1 : 1500	Flury
Choloidinsäure	1 : 1500	Rywosch unter Kobert
Cholsäure	1 : 500	Rywosch unter Kobert

Sowohl die bereits wiederholt berührte Analogie der Cholesterinsäuren mit den Gallensäuren, als auch die Beobachtung der nekrotisierenden Wirkung auf tierische Gewebe ließ eine eingehende Untersuchung der Wirkung auf die kontraktile Substanz von besonderem Interesse erscheinen.

Wirkungen auf die Muskeln.

Eine Reihe von Versuchen an isolierten Muskelpräparaten, am Froschherz in situ und an isolierten Froschherzen im Williamsapparate und in der feuchten Kammer nach Engelmann und Führer zeigte übereinstimmend auch in dieser Hinsicht weitgehende Ähnlichkeit der geprüften Säuren mit den Gallensäuren. Einige Beispiele aus meinen zahlreichen Versuchen mögen diese Verhältnisse veranschaulichen.

---

1) R. Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904, S. 18.

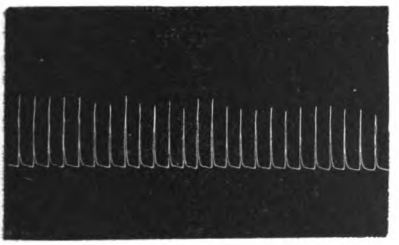
J. Honda, Untersuchungen über die Saponinsubstanzen der Dioscorea Tokoro Makino; Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 51, 211, (1904).

D. Rywosch, Vergleichende Untersuchungen über die giftige Wirkung der Gallensäuren. Arb. des pharmakol. Instituts zu Dorpat, herausgegeben von R. Kobert. Bd. 2, S. 102 (1888).

Versuch Nr. I.

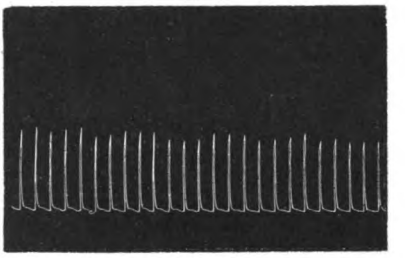
Natriumsalz der Säure $C_{27}H_{40}O_5$
Isolierter Gastrocnemius vom Frosch (Esculenta).
Elektrische Reizung alle 2 Sekunden.
Belastung 35 g.
A Normales Vergleichspräparat.
B Muskel, durch Einlegung in die Giftlösung verändert.

A_1



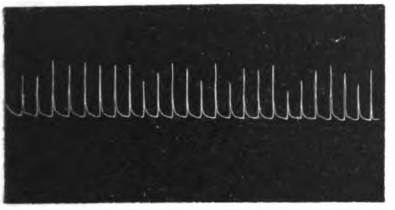
A_1 Normal bei Beginn.

B_1



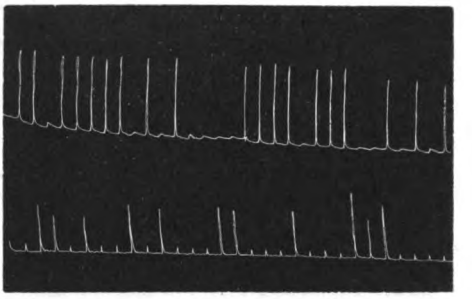
B_1 Vor der Vergiftung.

A_2



A_2 Normal nach 10 Minuten

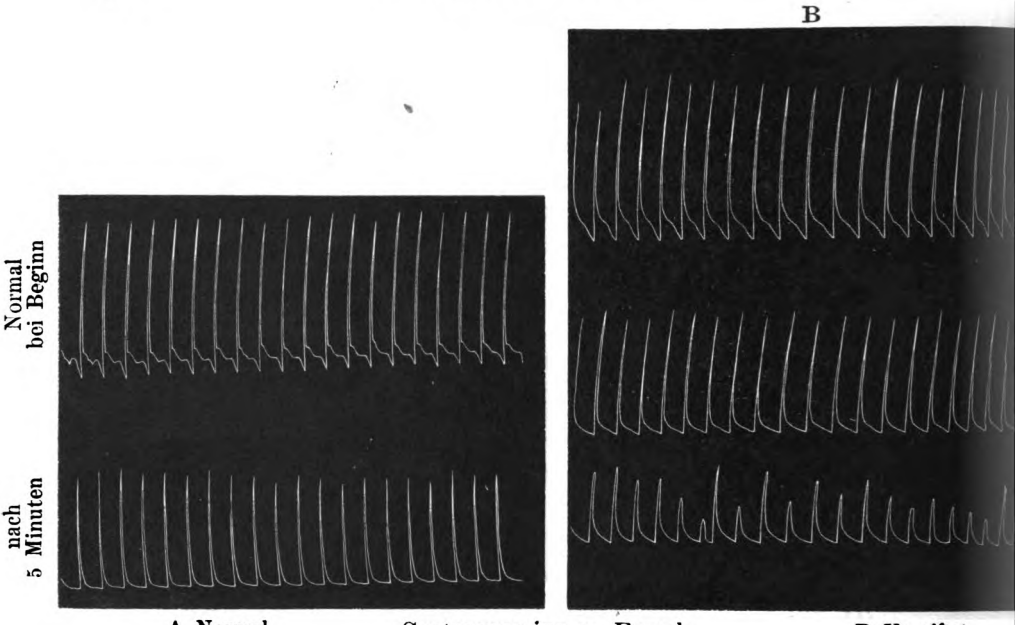
B_2



B_2 Nach der Vergiftung; 10 Minuten in 0,2proz. Lösung des Na-Salzes von $C_{27}H_{40}O_5$.

Versuch Nr. II.

Natriumsalz der Säure $C_{27}H_{40}O_5$
Isolierter Gastrocnemius vom Frosch (Temporaria).
Vergiftung durch Bepinselung mit Giftlösung.
Belastung 20 g.



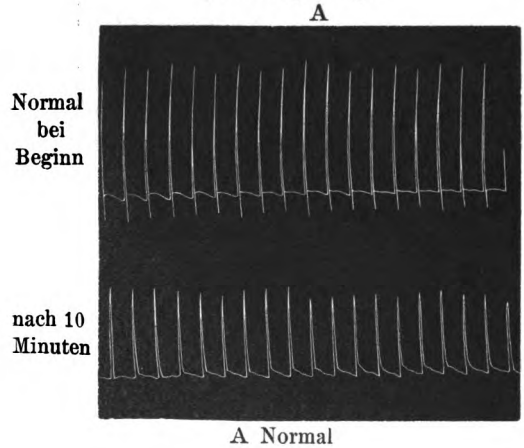
A Normal.

Gastrocnemius v. Frosch
Reizung alle 2 Sekunden
Belastung 20 g.

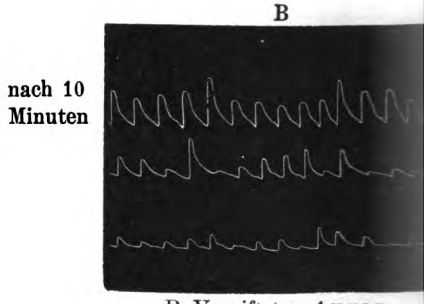
B Vergiftet
0,5 proz. Lösung
Na-Salz: $C_{27}H_{40}O_5$.

Versuch Nr. III.

Kaliumsalz der Säure $C_{27}H_{40}O_8$
Isolierter Gastrocnemius vom Frosch (Temporaria).
Vergiftung durch Einlegung in die Giftlösung.
Belastung 20 g.



A Normal



B Vergiftet in 1 proz.
Lösung K-Salz von $C_{27}H_{40}O_8$

Der gleiche Charakter der Wirkung wurde bei weiteren fünf Versuchen, auf deren Wiedergabe ich verzichte, beobachtet. Es zeigte sich nämlich in allen Fällen, daß der rhythmisch arbeitende Skelettmuskel unter dem Einfluß der Giftlösungen, auch bei Anwendung isotonischer Lösungen frühzeitig eintretende Absterbeerscheinungen zeigt, die sich zunächst in der Abnahme der Elastizität und der Zuckungshöhen, weiter im Ausfall einzelner Zuckungen erkennen lassen. Die zunehmende Erschlaffung des Muskels ist in der Regel am Absinken der Nullinie (vgl. S. 231, Versuch Nr. I Fig. B_2) auf den Kurvenbildern zu erkennen. Auch hier lassen sich die beobachteten Erscheinungen als Anzeichen einer Nekrose des Muskels deuten, wie sich auch an dem histologischen Bild des vergifteten Muskels ergibt. Bei leichter Vergiftung bleibt die Kontraktilität der Muskelsubstanz zunächst noch ziemlich lange erhalten.

Die hier beschriebenen Beobachtungen decken sich mit den Befunden, die Rywosch bei der Einwirkung von gallensauren Salzen auf die Muskeln erhalten hat. Auch hier zeigt sich eine auffallende Ähnlichkeit mit den Saponinsubstanzen und den Gallensäuren, die schon von Rywosch zu den Protoplasmagiften gerechnet werden.

Versuche am isolierten Froschherz.

Die Untersuchungen wurden teils am Williams-Apparat, teils in der feuchten Kammer nach dem Suspensionsverfahren von Engelmann, modifiziert nach Führer[1]) ausgeführt. Als Nährlösung wurden bei ersteren je 50 ccm Ringerlösung verwendet, die außerdem mit Rücksicht auf die Erfahrungen von Albanese mit 2 Proz. Gummi arabicum versetzt und mit Soda schwach alkalisch gemacht war. Bei der zweitgenannten Methode arbeitete das Herz in einer feuchten Kammer unter stets gleichbleibendem Druck einer 50 mm hohen Flüssigkeitssäule, die einem Volum von 1 ccm entsprach. Die pulsierenden Hohlvenen wurden am Herzen belassen. Die Glaskanüle wurde in den Ventrikel eingebunden, dessen Bewegungen durch einen 2,5 g schweren, fünfmal vergrößernden, durch eine feine Platinklammer mit der Herzspitze verbundenen Aluminiumhebel auf die Trommel übertragen wurden. Zur exakten Dosierung wurde das Gift durch eine kalibrierte Kapillarpipette, die auch zur Durchmischung der Flüssigkeit diente, zugegeben. Als Versuchstiere dienten nur männliche Temporarien von 30—40 g. Die Kurven sind demnach als

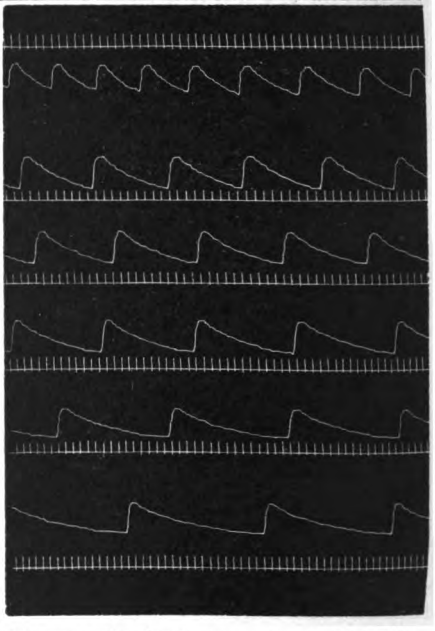
1) H. Führer, Die quantitative Bestimmung des synthetischen Muskarins auf physiologischem Wege. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59, S. 180 (1908).

Ausdruck des isotonisch mit der geringsten Belastung arbeitenden Herzens anzusehen. Die Zeitmarkierung bezieht sich bei allen Kurven auf eine Sekunde. Durch eine Reihe von Vorversuchen mit unvergifteter Kochsalzlösung wurden die Bedingungen ermittelt, unter denen der Ventrikel in den zu vergleichenden Zeiten stets unter dem gleichen Füllungsdruck arbeiten konnte, daß also die Zugabe der Giftlösung keine merkliche Veränderung der Systolenhöhe in Folge der veränderten Füllung verursachte[1]).

Bei den Versuchen am Froschherz wurden fast durchweg übereinstimmende Resultate erhalten. Deshalb beschränke ich mich hier auf die Wiedergabe einiger charakteristischer Kurven.

Versuch Nr. I.

Säure $C_{27}H_{40}O_5$. Williams-Apparat.
Temporaria 38 g. Konzentration 1 : 400 000.

	Systolenhöhe mm	Frequenz in der Minute	
a) Normal	5,0	8,0	
b) Vergiftung mit 2 mg Natriumsalz der Säure $C_{27}H_{40}O_5$	5,8	6,0	
c) nach 8 Minuten	5,8	5,5	
d) nach 16 Min.	5,4	4,6	
e) nach 24 Min.	5,0	4,0	
f) nach 32 Min.	5,2	3,3	

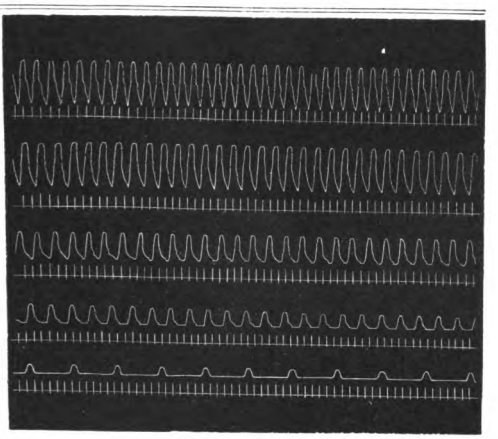
Verstärkte Systole, verlängerte Diastole, Frequenzabnahme um mehr als die *Hälfte*.

1) W. Straub, Die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 45, S. 346 (1901)

Versuch Nr. II.

Säure $C_{27}H_{40}O_8$. Williams-Apparat. Temporaria. Konzentration 1 : 400000.

	Systole mm	Frequenz
a) Normal	7,7	40
b) 1 Min. nach Vergiftung mit 2mg Na-Salz v. $C_{27}H_{40}O_8$	8,0	34
c) 7 Min. nach der Vergiftung	4,3	30
d) 14 Min. nach der Vergiftung	2,5	24
e) 21 Min. nach der Vergiftung	1,3	10



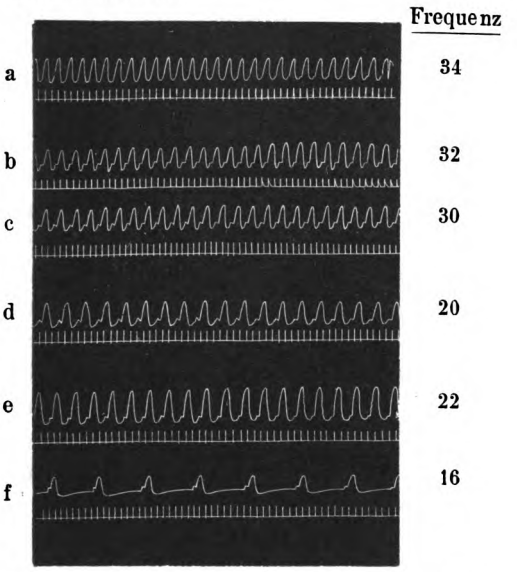
Versuch Nr. III.

Säure $C_{27}H_{40}O_5$. Suspendiertes Herz. Temporaria. Konzentration 1 : 8000. Vergiftung mit 0,05 cc einer 0,25 %igen Lösung des Natriumsalzes von $C_{27}H_{40}O_5$.

a Normal
b—f Vergiftung

Verstärkung der Systole, Bildung von Extrasystolen, Verlangsamung, Andeutung von Frequenzhalbierung.

Versuche am atropinisierten Herzen ergaben völlig gleiche Resultate. Daraus geht hervor, daß die nervösen Apparate des Herzens jedenfalls nur in untergeordnetem Maße beim Zustandekommen der Wirkung beteiligt sind.



Die Wirkung der untersuchten Cholesterinsäuren auf das Herz besteht also nach den oben wiedergegebenen Versuchen in Verlangsamung der Schlagfolge und Verminderung des Pulsvolumens. Während die Kontraktilität lange erhalten bleibt, nimmt

die Elastizität des Muskels schnell ab. Die Diastole wird stark verlängert, während die Systole nach anfänglicher Verstärkung nur eine geringe Veränderung erfährt. Alle diese Veränderungen der Herztätigkeit werden bekanntlich auch durch die Gallensäuren hervorgerufen.

Die im Organismus vorkommenden Oxycholesterine sind besonders von Lifschütz[1]) näher studiert worden. In chemischer Hinsicht sind sie charakterisiert durch ihre Neigung, sich leicht zu oxydieren und dabei in saure Produkte überzugehen, ihre physiologischen Eigenschaften sind bis jetzt aber noch nicht Gegenstand experimenteller Untersuchung gewesen. Möglicherweise könnten derartige Verbindungen unter den im tierischen Organismus weitverbreiteten Lipoidstoffen unbekannter chemischer Zusammensetzung, die jedoch durch physiologische Wirkungen einigermaßen gekennzeichnet sind, aufzufinden sein. Hierher gehören beispielsweise die noch sehr mangelhaft studierten, von Metschnikoff, Noguchi und Tarasewitz[2]) beschriebenen seifenartigen Hämolytika, die toxisch wirkenden koktostabilen Lipoide des Tierkörpers, die von Conradi sowie von Korschun und Morgenroth[3]) aus verschiedenen Organen isolierten koktostabilen alkohollöslichen Hämolysine, endlich die in pathologisch verändertem Gewebe, in malignen Tumoren und bei pathologischen Prozessen verschiedenster Art[4]) auftretenden hämolytisch oder sonstwie giftig wirkenden Lipoide.

Das Wesen der Giftwirkung der genannten Säuren nach der Resorption konnte vorerst nicht einwandfrei festgestellt werden. Es ergaben sich hierbei Schwierigkeiten insofern, als die Versuchstiere (Hunde und Kaninchen) bei intravenöser Einverleibung noch während der Injektion starben. Über die Todesursache kann vorläufig nichts Bestimmtes angegeben werden. Ob, wie es scheint, der Tod infolge plötzlicher Lähmung des Respirationszentrums oder infolge von Thrombenbildung und Embolien eintrat, muß zunächst unentschieden bleiben. Die Säuren dieser Gruppe sind, wie schon oben S. 225 hervorgehoben, sehr schwache Säuren, wie unter anderem daraus hervorgeht, daß sie durch Kohlensäure — wenigstens im Reagensglas — aus ihren Alkaliverbindungen freigemacht werden. Nach der Applika-

1) J. Lifschütz, Die Oxydationsprodukte des Cholesterins in den tierischen Organen. Zeitschr. für physiol. Chemie **58**, S. 175 (1908), **63**, S. 222 (1909).

2) Ivar Bang, Die Lipoide als Gifte. Ergebnisse d. Physiol. 8, S. 479 (1909).

3) Ivar Bang, Biochemie der Zellipoide. Ergebnisse der Physiol. **6**, S. 181 (1907).

4) E. St. Faust und T. W. Tallqvist, Über die Ursachen der Bothriocephalusanämie. Arch. f. exp. Path. und Pharm. **53**, S. 377 (1907).

tion per os zeigten sie, wahrscheinlich infolge von mangelhafter oder gänzlich fehlender Resorption vom Magen und Darm aus, keine deutlich erkennbaren Wirkungen. Auch nach subkutaner Injektion ist die Resorption eine sehr langsame, wie aus den oben beschriebenen Froschversuchen hervorgeht, bei welchen sich lediglich lokale Erscheinungen beobachten ließen.

Zusammenfassung der Resultate.

Die durch Oxydation des Cholesterins erhaltenen Säuren $C_{27}H_{44}O_4$, $C_{27}H_{40}O_5$ uud $C_{27}H_{40}O_8$ sind stark giftige Substanzen, die nach ihren physiologischen Eigenschaften in die pharmakologische Gruppe der Gallensäuren und der Saponine einzureihen sind. Sie sind wie diese schwer resorbierbar, verursachen örtliche Nekrose tierischer Gewebe, Lähmung der Skelett- und Herzmuskulatur, Pulsverlangsamung und zeigen eine intensive Wirkung auf die roten Blutkörperchen (Hämolyse).

Möglicherweise kommen solchen Substanzen, die vielleicht Zwischenprodukte bei der Bildung der Gallensäuren aus Cholesterin darstellen, auch im menschlichen Organismus physiologische Aufgaben zu, so z. B. Erhaltung des normalen Muskeltonus, Zerstörung und Fortführung verbrauchten Gewebsmateriales oder Regulierung der Herztätigkeit im Sinne einer physiologischen Digitaliswirkung. Daß bei anderen Tierarten, speziell bei den Schlangen, derartige pharmakologisch stark wirksame Substanzen, die wahrscheinlich ebenfalls als Derivate des Cholesterins aufzufassen sind, physiologischer Weise vorkommen, haben in letzter Zeit die Untersuchungen von Faust[1]) über das Ophio- und Crotalotoxin gezeigt. Zu diesen gesellt sich nach Faust[2]) und Führer[3]) höchstwahrscheinlich auch das Bufotalin. Insbesondere zeigen die sauren Oxydationsprodukte des Cholesterins hinsichtlich ihrer lokalen Wirkungen eine weitgehende Ähnlichkeit mit denjenigen gewisser Schlangengifte, speziell dem Giftsekret der Vipern.[4])

1) E. St. Faust, Über das Ophiotoxin aus dem Gifte der ostindischen Brillenschlange, Cobra di Capello (Naja tripudians). Archiv für exp. Path. und Pharm. **56**, 236 (1907).

E. St. Faust, Über das Crotalotoxin aus dem Gifte der nordamerikanischen Klapperschlange (Crotalus adamanteus) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. **64**, 244 (1911).

2) E. St. Faust, Über Bufonin und Bufotalin, die wirksamen Bestandteile des Krötenhautsekretes. Archiv f. exp. Path. und Pharm. **47**, S. 278 (1902).

3) H. Führer, Über die angebliche Immunität von Kröten ihrem eigenen Gifte (Hautdrüsensekret) gegenüber. Archiv für exp. Path. und Pharm. **63**, S. 374 (1910).

4) E. St. Faust, Die tierischen Gifte, S. 64, Braunschweig 1906.

XV.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Breslau.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Minkowski).

Nephritis und Blutzucker.

Von

Dr. E. Stilling, Assistenzarzt der Klinik.

Es sind in neuerer Zeit mehrfach Untersuchungen über den Gehalt des Blutes an Traubenzucker bei Nephritikern angestellt worden Es seien zunächst Neubauers[1]) Befunde erwähnt.

Er untersuchte den Blutzuckergehalt bei 18 Fällen reiner Nephritis, wovon 9 Fälle gesteigerten Blutdruck (zwischen 160 und 230 mm Quecksilber nach Riva-Rocci) aufwiesen. In 6 von diesen letzteren fand sich erhöhter Blutzuckergehalt von 0,1208 bis 0,2108 Proz. In den anderen 9 Fällen mit verhältnismäßig niedrigem Blutdrucke (85—155 mm nach Riva-Rocci)fand sich in 3 Fällen Vermehrung des Blutzuckers zwischen 0,1087 und 0,1194 Proz. Die Blutzuckerbestimmung geschah nach der Methode von Pflüger-Allihn.

Weiland[2]) untersuchte mit der Knappschen Methode. In 5 Eällen von akuter Nephritis fand er keine Vermehrung des Blutzuckergehaltes, ebensowenig in 7 Fällen von chronischer interstitieller Nephritis ohne Komplikation. Dagegen war in 8 Fällen, wo Uraemie hinzugetreten war, eine Erhöhung des Blutzuckerwertes von 0,106 Proz. bis 0,142 Proz. zu konstatieren, ähnlich in 4 Fällen von Nephritis, wo bei vorhandener Arteriosklerose Apoplexie hinzutrat und in 2 Fällen von Eclampsia gravidarum. Angaben über die Höhe des Blutdruckes finden sich bei Weiland nicht.

E. Frank[3]) fand bei 10 Fällen chroniseher erhöhter Blutdrucksteigerung („essentielle Hypertonie" nach F., Blutdruckwerte von 280—320 mm) — Erkrankung der Nieren war nicht in allen Fällen vorhanden — nie Erhöhung des Blutzuckergehaltes.

---

1) E. Neubauer, Biochemische Zeitschr. 1910, Bd. 25.

2) Weiland, Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1910, Nr. 13.

3) E. Frank, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 103, 1911.

Tachau [1]) fand mit einer Modifikation der Knappschen Methode bei 9 Fällen von chronischer Nephritis — Blutdruckzahlen von 160-230 mm — sechsmal geringe Erhöhung des Blutzuckergehaltes zwischen 0,102 und 0,106 Proz.

Eine Übereinstimmung der vorstehend aufgezählten Angaben ist also nicht vorhanden, und es erschien deshalb nicht überflüssig, diese Befunde noch einmal nachzuprüfen. Ich bediente mich dabei einer kolorimetrischen Kupferreduktionsmethode, wie sie von Forschbach und Severin [2]) ausgearbeitet worden ist.

Die Untersuchungen wurden an Patienten der hiesigen medizinischen Klinik ausgeführt. Die Kranken standen unter gemischter Kost; die Blutentnahme geschah in den Nachmittagstunden. Es wurde in üblicher Weise Blut durch Venenpunktion gewonnen und dann sofort weiter verarbeitet. Die Resultate der Untersuchung von 9 Fällen sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Nr.	Name	Diagnose	Syst. Blutdruck n. Riva-Rocci in mm	Blutzuckergehalt in %	Bemerkungen
1.	W.	Nephritis chron.	über 250	0,0554	
2.	W.	Nephritis chron. Hemiplegie	180—200	0,0718	
3.	S.	Schrumpfniere, akuter Schub	165—170	0,0997	
4.	M.	Stauungsniere	175—180	0,0627	Arteriosklerose, Aortenklappen-Insuffizienz und Mitralstenose
5.	Sch.	Nephritis chron. Lues	170—175	0,0672	
6.	R.	Nephritis chron. Lues?	135	0,0570	
7.	O.	Nephritis hamorrh.	125	0,0552	
8.	Cl.	Nephritis chron.	125	0,0712	Okulomotoriusparese
9.	B.	Nephritis akute Urämie	90—95	0,1014	Zweitägige Anurie. Blut im tötlichen urämischen Anfall entnommen.

Forschbach und Severin fanden mit der kolorimetrischen Methode im normalen Blut Blutzuckerwerte zwischen 0,06 und 0,09

1) Tachau, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 102, 1911.

2) Forschbach und Severin, Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Patholog. d. Stoffwechsels 1911, Heft 16. Siehe daselbst die Details der Methode.

Proz.[1]). Diese Werte stimmen gut überein mit denen, die von Liefmann und Stern[2]) sowie von Tachau[3]) gefunden worden sind. Sie werden nur in einem der aufgezählten Fälle überschritten, nämlich im Fall No. 9, wo vermutlich im urämischen Anfall bei zweitägiger Anurie eine Stoffretention stattgefunden hat. Ähnliches hat ja auch Weiland gefunden. Aber auch hier wird der physiologische obene Grenzwert von 0.105 Proz. (Liefmann und Stern) nicht erreicht. In allen anderen Fällen, auch solchen mit hohem Blutdruck, war keine Vermehrung des Blutzuckergehaltes nachzuweisen.

Nimmt man nun 0,105 Proz. als oberen Grenzwert an, so sind es eigentlich nur Neubauers Befunde, die für das Bestehen von Hyperglykämie bei Nephritis sprechen. Denn auch Tachau gibt nur einmal einen Wert von 0,106 Proz. in einem Falle von chronischer Nephritis an, während die Blutzuckerwerte aller übrigen von ihm untersuchten Fälle unterhalb des genannten Grenzwertes liegen.

Auf jeden Fall gewähren auch die Resultate, die mit der kolorimetrischen Methode gewonnen wurden, der Annahme einer bei Nephritis — auch solcher mit erhöhtem Blutdruck — vorkommenden Hyperglykämie keine Stütze. Dagegen dürfte in den Fällen von Urämie mit Anurie das Niveau des Blutzuckerspiegels zuweilen ganz gering steigen. Dafür bietet die Annahme einer Retention reduzierender harnfähiger Substanzen eine genügende Erklärung.

Das abweichende Resultat Neubauers kann nicht darauf beruhen, daß die Kupferreduktionsmethode nach Pflüger-Allihn andere Werte ergibt, als eine andere Reduktionsmethode, z. B. die Knappsche oder deren Modifikation durch Tachau, denn dieser Autor hat mit seiner Methode im normalen Blut die gleichen Werte gefunden, wie Liefmann und Stern mit der alten Knappschen Methode, Forschbach und Severin mit der kolorimetrischen Kupferreduktionsmethode.

Meine Resultate stehen im Einklang mit den Befunden von Bittorf[4]), der das Vorkommen von Hyperadrenalinämie bei Nephritiden, welche Neubauer als Ursache der Zuckeranhäufung im Blute bei Nephritis mit hohem Blutdruck annahm, nicht bestätigen konnte.

1) Forschbach und Severin, l. c. und mündliche Mitteilungen der Verfasser.

2) Liefmann und Stern, Biochemische Zeitschr. 1906, Bd. 1.

3) Tachau, l. c.

4) A. Bittorf, Zentralbl. f. innere Med. 1909.

XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut zu Tübingen.

1. Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals.

Unter Leitung von C. Jacobj.

Teil I.

Allgemeine Symptomatologie und Dosierung.

Von

Dr. Carl Roemer, Assistent am Institut.

(Mit 1 Abbildung).

Einleitung.

Gelegentlich der Erstattung eines gerichtlichen Gutachtens[1]) im Jahre 1907, betr. den bekannten Holzmindener Veronalfall war es Professor Jacobj bei Durchsicht der einschlägigen Literatur aufgefallen, daß die experimentell pharmakologischen Untersuchungen über die Wirksamkeit und Wirkungsart des Veronals überraschend gering an Zahl und wenig auf Einzelheiten der Wirkungen eingehende waren. Es lagen damals nur die Arbeiten von Fischer und Mehring[2]), Berent,[3]) Raschkow,[4]) Molle und Kleist,[5]) Kleist[6]), Hoffmann[7]) und Trautmann[8]) vor. Bei der ausgedehnten Anwendung, welche das Veronal in der Praxis auf Grund der mit ihm schon damals erzielten Erfolge gefunden hatte, mußte es aber wünschenswert erscheinen, genauere Kenntnisse über die pharmakologischen Wir-

1) Vierteljahresschrift für gerichtl. Medizin, 3. Flg. XXXVIII. 2.
2) Therapie der Gegenwart 1903, p. 97.
3) Therap. Monatsheft. 1903, p. 279.
4) Wiener klinische Rundschau 1903, p. 744.
5) Molle und Kleist, Archiv d. Pharmacie, Bd. 242 p. 401. 1904.
6) Therapie d. Gegenwart 1904, p. 354.
7) Hoffmann Dissert. Gießen 1906.
8) Trautmann, Therapie d. Gegenwart 1903, p. 438.

kungen desselben und deren Grundlagen zu gewinnen, einerseits um Nebenwirkungen, wie sie doch auch mit der Zeit gelegentlich sich bemerkbar gemacht hatten, in der Therapie berücksichtigen, andererseits um in Vergiftungsfällen eine sicher begründete rationelle Behandlung einleiten zu können. Auch vom rein wissenschaftlichen Standpunkte erschien es aber von Interesse zu sein, den Wirkungsmodus dieses in seiner Wirkungsart sich von den bisher bekannten Schlafmitteln der Alkohol- und Chloroformgruppe offenbar in manchen Punkten unterscheidenden Hypnotikums kennen zu lernen. Professor Jacobj veranlaßte daher bereits im Sommer 1907 seinen damaligen Assistenten am Pharmakologischen Institut zu Göttingen, Dr. Gröber zu Untersuchungen in diesem Sinne, welche dieser unter seiner Leitung begann, aber als die Übersiedlung Jacobjs nach Tübingen erfolgte, dieselben fortzusetzen, zum Abschluß zu bringen und zu veröffentlichen verhindert war.

Nach Eröffnung des neuen Pharmakologischen Instituts zu Tübingen forderte mich Professor Jacobj deshalb auf, die Versuche nochmals aufzunehmen, und soll im folgenden über die Ergebnisse derselben berichtet werden.

Zu den in Göttingen seinerzeit angestellten Untersuchungen hatte Dr. Gröber das reine Veronal, wie es auch 1907 in der Praxis gebräuchlich war, benützt. Da inzwischen das leichter lösliche und deshalb für solche Untersuchungen geeignetere Veronalnatrium in den Handel gebracht war, so wurde jetzt ausschließlich dieses verwendet und wurden mit demselben, um eine gleichmäßige Grundlage zu gewinnen, die gesamten Untersuchungen, wie sie zum Teil Gröber bereits ausgeführt hatte, wiederholt. Die beiden Versuchsreihen haben, soweit sie die gleichen Fragen behandeln, im allgemeinen zu den gleichen Ergebnissen geführt, wo diese voneinander abweichen, handelt es sich offenbar nur um Unterschiede, welche durch die verschiedene Löslichkeit der Präparate bedingt sind und wird auf diese Abweichungen in der Darstellung hingewiesen werden.

Nachdem wir unsere neuen Versuchsreihen über die tödlichen Dosen und das allgemeine Vergiftungsbild bereits nahezu abgeschlossen hatten, wurden von Dr. Gröber die 1907 ausgeführten Versuche noch publiziert [1]). So hätte von einer nochmaligen Darstellung unserer Ergebnisse vielleicht abgesehen werden können. Dennoch glauben wir in zusammenfassender Form die von uns beobachteten Wirkungsbilder bei den verschiedenen Dosen und bei den verschiedenen Tier-

1) Biochemische Zeitschrift Bd. 31. Heft 1 und 2.

arten wiedergeben zu sollen, da auf dieser Grundlage sich unsere weiteren Untersuchungen aufbauen und eine solche übersichtliche Darstellung des Wirkungsbildes sich zudem bei Gröber nicht findet.

A. Die vorliegenden pharmakologischen Untersuchungen über Veronal.

Überblicken wir zunächst kurz die zurzeit vorliegende Literatur, soweit sie sich mit dem Veronal vom experimentell-pharmakologischen Standpunkte aus befaßt.

Im Jahre 1903 veröffentlichten bekanntlich Fischer und Mering ihre Untersuchungen „Über eine neue Klasse von Schlafmitteln", in welchen sie eine Reihe neuer Harnstoffderivate auf ihre Verwendbarkeit als Narcotica prüfend den Diäthylmalonylharnstoff als die therapeutisch geeignetste Verbindung dieser Reihe fanden, und unter der Bezeichnung Veronal in die Praxis einführten. Die von ihnen mit Veronal angestellten Versuche beschränkten sich aber lediglich auf einen Hund, dem sie das eine Mal 0.15 g pro Kilo, das andere Mal 0.2 g pro Kilo Veronal per os beibrachten, und welcher darauf im ersten Fall in einen 20 Stunden anhaltenden Schlaf mit anfänglichen Rauschsymptomen verfiel; im zweiten Fall nach 20 Minuten einen leichten, nach 30 Minuten einen schweren, 26 Stunden anhaltenden Schlaf zeigte, um dann wieder völlig zur Norm zurückzukehren. Als schlafmachende Gabe beim Menschen empfahlen damals Fischer und Mehring 0,3—1,0 g Veronal, welch letztere Dosis sie zu überschreiten nicht ratsam hielten.

Wenige Monate später erschien die Veröffentlichung von Berent, welcher die Wirkungen des Veronals ebenfalls an einem Hunde, sowie an Menschen prüfte. Sein Hund von 5 kg erhielt in Abständen von je drei Tagen erst 0,15 g Veronal pro Kilogramm Körpergewicht. Darauf verhielt er sich genau so, wie der Hund von Fischer und Mering nach dieser Dose. Sodann bekam er 0,25 g Veronal pro Kilogramm; die Wirkung war dieselbe wie bei der kleineren Gabe. Endlich wurden ihm 0,4 g Veronal pro Kilogramm Körpergewicht in Milch gelöst gegeben. Nach dreiviertel Stunden verfiel der Hund in tiefen Schlaf, aus dem er anfangs durch Anrufen noch geweckt werden konnte. Nach 5 Stunden lag er in tiefem Coma da, nur der Kornealreflex war noch auszulösen. Dieser Zustand dauerte ca. 12 Stunden. Dann ließ sich das Tier auf Anrufen wieder wecken, taumelte, schlief aber gleich wieder ein. Erst am Morgen des zweiten Tages verhielt er sich wieder normal. Berent stellte dann weitere Versuche an Menschen, zur Ermittlung der Wirksamkeit verschiedener Veronaldosen an und stieg dabei bis zu der maximalen Einzeldosis von 3,5 g und der maximalen Tagesdosis von 8 g, ohne üble Nebenwirkungen oder unangenehme Folgen zu beobachten. Nur einige Patienten klagten später über Schwindelgefühl, eingenommenen Kopf und dergleichen. Auch waren sie am anderen Tage noch schlafsüchtig. Berent nimmt an, daß eine Gewöhnung an das Veronal eintreten könne. Auf Grund seiner Versuche konnten nun auch größere Gaben Veronal als 1 g in der Praxis als unbedenklich betrachtet werden.

Unter Benützung von mehreren Hunden suchte Raschkow dann die letale Dosis festzustellen und glaubte, da 0,1—0,3 g per Kilo ertragen wurden, nach 0,86 g und 1,25 g pro Kilo aber der Tod eintrat, als tödliche Gabe etwa 1,0 g per Kilo Hund ansetzen zu sollen. Wenn man dies auf den Menschen übertrug, so mußte das Veronal als ein völlig harmloses Mittel erscheinen, da dann die tödliche Gabe für den Menschen per analogiam auf 70 g zu berechnen gewesen wäre.

Eingehender über die Wirkungsart haben sich erst im Jahre 1904 Molle und Kleist mit dem Veronal beschäftigt. Sie geben in einer gemeinsamen Arbeit zunächst eine chemische Charakteristik des Veronals, sowie eine Methode zum qualitativen und quantitativen Nachweis desselben im Harn. In dem physiologischen Teil ihrer Arbeit, der später in ausführlicher Form zur Veröffentlichung kam, untersuchte Kleist sodann die Wirkungen des Veronals auf Blut, Bakterien, sowie an Fröschen, Kaninchen und Hunden. Blut und Blutfarbstoff wurden durch neutralisierte, 1 proz. Veronalkochsalzlösung nicht verändert und Bakterien nicht nachweisbar beeinflußt. Zu den Versuchen an Tieren verwandte Kleist teils reines Veronal in Substanz, teils solches, das mit Hilfe von Natriumcarbonat gelöst war. Er stellte fest, daß der zeitliche Eintritt und Verlauf der Wirkung bei Einführung von ungelöster Substanz gegenüber der nach Einführung in Lösung ein protrahierterer ist. Die Ausscheidung sah er sehr bald beginnen, sie verläuft aber, wie er feststellte, langsam, womit das lange Anhalten der narkotischen Wirkung sich erklärte. Bei Fröschen (Rana escul.) wurde nach Veronal das Zentralnervensystem in absteigender Reihenfolge gelähmt. Ein Einfluß auf das periphere Nervensystem und auf die Muskulatur ließ sich nicht nachweisen. Die letale Dosis berechnete Kleist, da 0,5 g pro Kilo nicht tödlich waren, 1,4 g und mehr sich als tödliche Dosis erwiesen, zu 1 g pro Kilogramm Frosch. Dieselbe tödliche Gabe gibt er auf Grund einiger eigener orientierender Versuche, und sich auch auf die Versuche Raschkows stützend, für den Warmblüter an. Bei Hunden sah er nach Darreichung nicht tödlicher Gaben im Verlauf von wenigen Minuten bis dreiviertel Stunden, je nachdem das Veronal subkutan oder per os, in Lösung oder in Substanz verabreicht worden war, unruhiges Umherlaufen, Taumeln, vorübergehende Salivation, dann Schlaf eintreten. Je nach der Größe der Dosis war dieser mehr oder weniger tief. Während des Schlafes beobachtete er Zittern. Er konstatierte ferner, daß die Temperatur sofort beträchtlich sinkt und meist nach drei Stunden ihren tiefsten Punkt mit 38—35° erreicht hat. Kleist führt diesen Temperatursturz auf eine negative Stoffwechselbilanz zurück. Mit dem Abklingen der Veronalwirkung wurden die Hunde wieder reger, fraßen mit gutem Appetit, taumelten aber noch längere Zeit stark und zeigten einen schleppenden Gang. Nach 1—2 Tagen waren sie wieder normal. Beim Kaninchen erhielt Kleist durch Gaben von 0,06 g Veronal pro Kilogramm Körpergewicht keinen wirklichen Schlaf, und nach 6 Stunden war das Tier wieder völlig frisch. Dagegen bewirkten 0,12 g nach einer Stunde tiefen Schlaf, auch hier war das Tier nach 6 Stunden wieder erholt. Nach subkutaner Injektion von 0,27 g per Kilogramm Körpergewicht in Lösung blieb ein Kaninchen sofort regungslos liegen. Auf starke Reize reagierte es nur sehr schwach. Während des Schlafes trat auch bei diesem Tier Zittern

auf. Die Atemfrequenz sank sehr rasch, erreichte als Minimum nach $1^1/_2$ Stunden die Hälfte der normalen Atemzüge und stieg dann ziemlich langsam wieder an. Nach 24 Stunden war es wieder normal.

Kleist stellte dann auch noch Versuche an der überlebenden Hundeniere an, welche ergaben, daß in einer Konzentration von 0,125 g auf 1 Liter Blut das Veronal durch die Niere geleitet, schon bei kurzer Einwirkungsdauer erweiternd auf die Gefäße wirkt. Er führt auf diese Gefäßwirkung, die auch an Menschen beobachtete Polyurie nach Veronal-Gebrauch zurück. Das Parenchym der Nieren wurde durch das Veronal nach seinen Versuchen nicht geschädigt.

Über die Ausscheidung des Veronals bei chronischem Veronalgebrauch liegt weiter noch eine Arbeit von A. Hoffmann aus dem Jahre 1906 vor. Mittels der von Molle angegebenen Methode zum quantitativen Veronalnachweis im Harn, die der Verfasser selbst noch vereinfachte, gelang es ihm, 62.9 Proz. des eingeführten Veronals wieder aus dem Harn seines Versuchshundes zu gewinnen. Aus seinen Untersuchungen geht hervor, daß die Fähigkeit des Körpers, das Veronal zu zerstören, bei längerer Zufuhr nicht zunimmt, denn es erscheint auch noch nach 50 Tagen zum gleichen Prozentsatz im Harn; auf anderem Wege als durch die Nieren wird es nicht ausgeschieden. Die schon von Kleist beobachtete Zunahme der Harnmenge nach Veronal konnte Hoffmann bestätigen. Schon am ersten Tage der Veronaldarreichung stieg die Menge des Harns auf das Doppelte, um im Verlauf des Versuches ganz allmählich wieder zu sinken, ohne jedoch das ursprüngliche Mindestquantum zu erreichen.

Ebenso fiel auch ihm bei seinen Versuchen an Hunden der Temperaturabfall um 1—2,5 ° auf, der nach jeder Veronalgabe erfolgte. Das Maximum der Temperaturerniedrigung lag auch hier gewöhnlich 3 Stunden, spätestens $3^1/_2$ Stunden nach der Aufnahme, hielt 2 Stunden hindurch an, worauf die Temperatur wieder langsam zu steigen begann. Diese Temperaturerniedrigung führt H. auf die Muskelruhe zurück und — in Anlehnung an Trautmann, welcher die N-Ausscheidung nach Veronal erheblich herabgesetzt fand, — auf den durch die Ruhe bedingten verminderten Eiweißstoffwechsel, wofür auch der Umstand zu sprechen schien, daß bei starker Bewegung des Hundes sich der Temperaturabfall verzögerte. Außerdem nimmt H. aber doch auch einen Einfluß auf die Temperatur infolge der stärkeren Durchblutung der Haut nach Veronal an, da er bei seinem Hund regelmäßig eine helle Rötung der Kopfhaut eintreten sah, besonders an der weniger behaarten Innenfläche der Ohren. Er hält es daher auch für falsch, das nach Veronal auftretende Zittern als Schüttelfrost anzusehen, glaubt vielmehr, daß es sich hier um ein Krampfsymptom handle.

Wie man sieht, lagen also 1907 eingehendere, genaue Untersuchungen über die Wirksamkeit und Wirkung des Veronals noch nicht vor, und die unter Leitung Jacobjs von Gröber damals ausgeführten Versuchsreihen waren die ersten, die systematisch die wirksamen und tödlichen Dosen bei Tieren genauer feststellten.

Als geringste tödliche Gabe per Kilogramm Tier berechnet Gröber

auf Grund seiner Versuche für Kaninchen und Katzen 0,3 g, für Hunde 0,5 g Veronal. An Fröschen gelang es Gröber damals nicht, mit dem schwerlöslichen reinen Veronal die tödliche Dosis festzustellen.

Es wurden damals auch schon einige Versuche über das Verhalten des Blutdrucks und der Atmung ausgeführt, sowie das eigenartige Verhalten der Temperatur festgestellt.

Auf diese Punkte wird später im zweiten und dritten Teile an entsprechender Stelle näher eingegangen werden. Seitdem das Veronalnatrium als lösliche Verbindung des Veronals in den Handel gebracht ist, hat sich meines Wissens nur noch Bachem[1]) von pharmakologischer Seite mit der Bestimmung der tödlichen Dosis des Veronals befaßt.

Bachem gelangte zu gleichen tödlichen Dosen wie 1908 Gröber, da er als kleinste tödliche Gabe für Hunde pro Kilogramm Körpergewicht 0,5 g Veronalnatrium = 0,45 g Veronal, für Kaninchen 0,4—0,45 Veronalnatrium = 0,35—0,4 g Veronal feststellte. Er prüfte vor allem das Schicksal des Veronalnatriums im Tierkörper und fand, daß, während bei subkutaner Injektion kleine Gaben zu etwa 90 Proz. im Harn wieder erscheinen, bei großen Gaben die Ausscheidung auf 45—50 Proz. herabsinkt, und nimmt deshalb als wahrscheinlich an, daß hohe Gaben etwa zur Hälfte im Körper zerstört werden, ohne daß dabei der Organismus eine allmählich sich steigernde Zerstörungskraft, etwa wie beim Morphin, gewinnt. Kleine Gaben von Veronal können nach seiner Ansicht deshalb längere Zeit ohne Schaden ertragen werden.

Steinitz[2]) hat 1908 über die Temperaturwirkung des Veronals an Meerschweinchen und Kaninchen Versuche angestellt, auf die später zurückgekommen werden wird.

B. Eigene Versuche.

Dieser kurze Überblick über die z. Z. vorliegende pharmakologische Veronal-Literatur dürfte zeigen, daß die auf experimenteller Grundlage beruhenden Kenntnisse über die Wirkungen des Veronals auch jetzt noch relativ unvollständig sind, und daß Untersuchungen über die Beeinflussung, vor allem der einzelnen Organsysteme, durch das Veronal noch immer so gut wie ganz fehlen, wenn man von den mehr orientierenden Versuchen absieht, welche Gröber in seiner Arbeit gibt.

Da mit der Einführung des leicht löslichen Veronalnatriums die gleichmäßige Durchführung einer eingehenderen Untersuchung der Veronalwirkungen wesentlich erleichtert war, so haben wir, wie er-

1) Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 63 p. 228.
2) Therapie der Gegenwart. 1908 Mai.

wähnt, unter Benutzung desselben zunächst nochmals das Gesamtwirkungsbild bei verschiedenen Tierarten uns vorgeführt und gleichzeitig nochmals die wirksame und tödliche Dosis festgestellt, um dann auf dieser Grundlage einer eingehenderen Untersuchung der Beeinflussung der einzelnen Funktionsgebiete, vor allem des Zirkulations- und Atmungsapparates uns zuzuwenden.

Zu unseren Versuchen benutzten wir stets das Veronalnatrium der Firma E. Merck; dasselbe ist in 5 Teilen Wasser leicht löslich. Die Lösung reagierte stark alkalisch; wird dieselbe stark angesäuert, so fällt das Veronal aus, kann aber durch Zusatz von kohlensaurem Natron wieder in Lösung gebracht werden. Dabei scheint die Bindung zwischen dem Veronal und dem Natrium durch öfteres Umfällen inniger zu werden, wenigstens gelingt die Ausfällung des Veronals aus der Lösung dann nicht mehr so leicht. Ob man danach annehmen darf, daß das käufliche Veronalnatrium identisch mit demjenigen ist, welches man durch Lösen von Veronal in kohlensaurem Natron erhält, erscheint zweifelhaft [1].

Bei der Umrechnung entspricht 1 g Veronalnatrium 0,893 g d. h. rund 0,9 g freiem Veronal.

a. Tödliche Dosis und Wirkungsbild an Fröschen.

Zur Feststellung der wirksamen und tödlichen Dosis an Fröschen wurde im allgemeinen die Rana temporaria verwendet; zum Vergleich haben wir jedoch später auch einige Versuche an Esculenten angestellt, ohne daß sich indessen wesentliche Unterschiede im Verhalten beider Froscharten ergaben. Der einzige Unterschied bestand darin, daß die ersten Erscheinungen der Narkose bei Temporarien etwas eher als bei Esculenten auftraten, und daß die Reflexe bei letzteren etwas länger erhalten blieben. Man darf also die beiden Froscharten im wesentlichen sich dem Veronal gegenüber als gleichwertig verhaltend ansehen. Die Applikation der 10 proz. Veronalnatriumlösung erfolgte bei den Fröschen, um genaue Dosierung zu sichern, mittels einer fein zugespitzten Glaspipette, welche durch den Mundboden in den Bauchlymphsack eingeführt wurde. Wir achteten stets darauf, daß die Frösche auf einem feuchten Teller lagen und immer von Zeit zu Zeit frisch benetzt wurden, da sie sonst in der Narkose schnell austrocknen und so leichter zugrunde gehen.

Die folgende Tabelle I möge zunächst die Wirksamkeit der verschiedenen Dosen bei Fröschen vorführen.

1) Vergleiche auch Fuchs, Zeitschrift f. angewandte Chemie, 1904, Heft 40.

Tabelle I. Wirksamkeit des Veronal-

Dosis Veronal-natrium per Kilo	Zahl der Versuche	Erstes Auftreten der Narkose nach Minuten Fehlender Drehreflex	Rückenlage ertragen nach Minuten	Modus der Atmung nach Minuten o. oberflächlich u. unregelmässig s. stossweise st. Stillstand	Zahl der pro Herz- nach Min. 10	Min. 30	Min. 60
0,25	2	6—8 Min.	30—50 Min.	nach 30 Minuten o. nach 45 „ u.			
0,3	2	8—9 Min.	24—26 Min.	nach 25—30 Minuten o.			
0,5	3	5—8 Min.	10—24 Min.	nach 18 Minuten u. nach 45 „ o. nach 60 „ st.			
1,0	3	4—6 Min.	6 Min.	nach 10 Minuten u. nach 15 „ s. u. st.	44	22	12
1,125	2	2–3 Min.	7 Min.	nach 10 Minuten st.	30	20	18
1,25	3	2—5 Min.	3—7 Min.	nach 10 Minuten o. nach 20 „ st.	44	36-18	20
1,50	5	2—3 Min.	5—7 Min.	nach 15—20 Minuten u. und st.	40-50	14-18	12
1,57	2			nach 20 Minuten st.	nach 19 Min. 22 nach 90 Min. 16		
1,65	2	3 Min.	5–8 Min.		nach 15 Min. 12 nach 15 Min. 20		
1,75	2	3 Min.	5—6 Min.		n. 13—15 Min. 14–16		
2,00	2	3 Min.	5—7 Min.	nach 7 Minuten s. aussetzend	nach 15 Min. 24—40 nach 60 Min. 16—20		

natriums auf Rana temporaria.

Min. beobachtet. schläge	Reflexe	Beginn der Erholung nach Stunden	Volle Erholung oder Tod nach Stunden	Dosis auf reines Veronal berechnet
normal	nach 1½ Stunde verlangsamt	nach 6 Std.	nach 18 Std.	0,225
normal		nach 6 Std.	nach 20 Std.	0,27
nach 45—90 Min. wenig verlangsamt	nach 1 Stunde verlangsamt		nach 24 Std.	0,45
ıach 24 Std. 24	nach 30 Minuten abgeschwächt	nach 7 Std.	nach 3 Tagen	0,9
ı. 7—10 Std. 28—54		n. 8—10 Std.	nach 3 Tagen	1,01
nach 7 Std. 17—23 ıach 24 Std. 26—60	Augenreflex nach 7 Min. fehlend nach 45 Min. Reflex schwach nach 3—10 Std. reflexlos	n. 6—8 Std.	nach 3 Tagen	1,125
	nach 20 Min. abgeschwächt nach 1½ Stunden reflexlos		3 : Erholung nach 3—3½ Tagen 2 : † nach 15-18 Std.	1,35
	nach 1½ — 1¾ Stunden reflexlos		1 : Erholung nach 3 Tagen 1 : † nach 5 Std.	1,41
	nach 1 Stunde reflexlos		2 : † nach 3 u. 5 Std.	1,48
	nach 25 Min. verlangsamt nach 1 Stunde reflexlos		2 : † nach 3½ Std.	1,57
	nach 50 Min. Reflex schwach nach 60 Min. reflexlos		2 : † nach 1½ Std. und 2 Std.	1,8

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

Nach Injektion von Veronalnatrium in den Bauchlymphsack bei Fröschen verläuft die Wirkung im allgemeinen folgendermaßen:

Bis zu 1,25 g Veronalnatrium = 1,12 g Veronal pro Kilogramm Körpergewicht tritt stets Erholung ein. Bei 1,5 bis 1,57 g Ver.Na = 1,35—1,4 g Veronal kommen einzelne tödliche Fälle vor, von 1,65 Ver.Na = 1,5 g Veronal ab tritt in allen Fällen der Tod ein.

Die ersten narkotischen Erscheinungen treten je nach der Größe der Gaben nach 2—9 Minuten auf. Sie äußern sich im Verlust des Drehreflexes, in Schwäche der zentralen motorischen Apparate, so daß sich die Tiere auf dem Teller hin- und herschütteln lassen, ohne den Versuch zu machen wegzuspringen, in Herabsetzung der Augenreflexe und in der Unmöglichkeit, aufrecht zu sitzen.

Nach 3—8 Minuten (bei Gaben von 1,0—2,0 g); nach 10—50 Minuten (bei 0,25—0,5 g) ertragen die Tiere Rückenlage; bei ganz kleinen Gaben jedoch nur einige Sekunden lang. Zugleich verschwindet der Augenreflex in den meisten Fällen vollkommen. Die Muskulatur ist meist schlaff. Die Extremitäten bleiben in jeder Stellung liegen. Nur einzelne Tiere versuchen noch, sich umzudrehen. Die zu diesem Zwecke ausgeführten Bewegungen zeigen oft einen an Ataxie erinnernden Charakter, machen auch oft den Eindruck von Reflexbewegungen. Daß solche aber nicht vorliegen, geht daraus hervor, daß, sobald die Tiere auf den Bauch gelegt werden, jede Bewegung aufhört.

Eine Viertel- bis eine Stunde nach der Injektion wird die Atmung oberflächlich, unregelmäßig, oft aussetzend und stoßweise. Bei Gaben über 0,5 g per Kilogramm Körpergewicht tritt nach einer Viertel- bis einer Stunde Atemstillstand ein, oft in der Weise, daß bei starker Reizung noch 1—2 Atemzüge erfolgen.

Mit der Art der Atemveränderung scheint die Veränderung der Herztätigkeit parallel zu gehen. Bei Gaben von 0,25—0,3 g tritt eine merkbare Herabsetzung der Pulszahl nicht auf. Bei höheren Gaben sinkt die Zahl der Herzschläge und zwar um so rascher, je früher die Atmung stillsteht. Die Herabsetzung der Herzschläge geht bis zu 12 Schlägen in der Minute, bei weiterer Pulsverlangsamung tritt der Tod ein. Auffallend ist die lange Dauer der Diastole. Die Reflexe sinken ohne vorhergehende Steigerung. Erschütterungsreflex war in keinem Falle einwandfrei zu konstatieren. Wo auf Erschütterung ruckartige Bewegungen erfolgten, ließen diese sich, wie auch andere „Zuckungen" stets als ein letztes Aufschrecken aus dem Narkoseschlaf erklären. Sehr auffällig ist die nach einigen (etwa 7) Stunden stets beobachtete verlängerte Latenzzeit; auf Kneifen erfolgt zunächst keine Reaktion, bei Summation der Reize tritt zunächst nur Muskelzuckung, dann erst Anziehen des Beines auf. Nach Aufhören des Reizes dauern die Bewegungen noch längere Zeit fort. Völlige Reaktionslosigkeit auf Reize tritt erst bei Gaben von 1,25 g an auf und zwar nach 1—10 Stunden. Bei der Erholung verschwinden die Narkose-

erscheinungen in umgekehrter Reihenfolge, wie sie aufgetreten waren. Zuerst hebt sich die Zahl der Herzschläge, dann steigt die Reflexerregbarkeit, die Atmung erfolgt wieder spontan, Rückenlage wird nicht mehr ertragen. und schließlich macht das Tier nur noch einen schlappen Eindruck, bis auch dieser verschwindet. Die Erholung beginnt meist nach 6—10 Stunden und dauert bis zu 4 Tagen nach der Injektion.

Während der Narkose lassen die Tiere keinen Urin; infolgedessen füllt sich die Blase sehr stark, der Leib nimmt an Umfang beträchtlich zu und wird schwappend. Gegen Ende der Erholung werden große Mengen Veronal haltigen Harns entleert (es scheint fast, als ob die Erholung durch öfteres Abdrücken des Harns während der Narkose befördert werden könnte).

Bemerkenswert ist einerseits die leicht eintretende Austrocknung der Haut, sobald die Tiere nicht feucht gehalten werden, andererseits die starke Füllung der Blase trotz der Unmöglichkeit Wasser per os aufzunehmen, was auf eine vermehrte Wasserresorption durch die Haut hindeutet, welche durch das Liegen auf dem feuchten Teller ermöglicht war.

Bei Gaben von 1,65 g pro Kilogramm Körpergewicht tritt eine Erholung nicht mehr ein. Die Reflexe kehren nicht wieder, der Herzschlag wird immer langsamer, die Diastole immer breiter und langdauernder. In einzelnen Fällen lassen sich noch durch Zusammenpressen des Brustkorbs 4—5 Schläge erreichen, schließlich nach $1^1/_2$—5 Stunden ist keine Bewegung mehr wahrzunehmen. Bei der Sektion findet man die Venen überall stark mit Blut gefüllt, im Herzbeutel eine geringe Menge seröser Flüssigkeit (ab und zu auch in den anderen serösen Höhlen). Das Herz liegt breit und völlig schlaff in Diastole da. Die Herzspitze ist meistens noch etwas kontrahiert.

Unsere an 33 Fröschen angestellten Versuche bestätigen somit, was die Symptome der Veronalwirkung anlangt, die Beobachtungen von Kleist im großen ganzen. Auch wir konnten stets eine absteigende Lähmung des Großhirns und später des Rückenmarkes konstatieren. Nur in der Höhe der Dosis haben sich Verschiedenheiten ergeben, insofern, als unsere sicher letale Dosis um die Hälfte größer ist als die von Kleist angegebene (1,5—1,6 g gegenüber 1,0 g per Kilogramm Frosch bei Kleist).

Eine Beobachtung Kleists bedarf noch der Besprechung. Er konstatierte an seinen Tieren, wenn sie Rückenlage ertrugen, Zuckungen, die mit Abnahme der Reflexe schwinden, und sieht in diesen Zuckungen den Ausdruck einer Reflexsteigerung. Auch bei unseren Versuchen traten solche Zuckungen auf, die jedoch, wie bereits erwähnt, regelmäßig aufhörten, sobald der Frosch in bequeme Bauchlage gebracht wurde. Es dürfte sich somit nicht um Reflexzuckungen handeln, sondern um letzte intendierte Bewegungen zwecks Herstellung der normalen Bauchlage.

b) Tödliche Dosis und Wirkungsbild bei Kaninchen.

Bei unseren Kaninchenversuchen (17) kamen mittelgroße Tiere im Gewicht von 1500—2000 g zur Verwendung. Obgleich Tiere verschiedener Zucht und Rasse benützt wurden, zeigen sie alle dasselbe Verhalten gegenüber dem Veronal. Das Veronalnatrium wurde ihnen in Lösung unter die Bauchhaut injiziert, und stets durch leichtes Massieren die Flüssigkeit zur raschen Verteilung und Resorption gebracht. Alsdann wurden die Tiere in einen großen Käfig gesetzt, dessen Blechboden, um Wärmeverluste zu vermeiden, mit Pappe belegt war; die Tiere konnten sich im Käfig frei bewegen. Zur Messung der Körpertemperatur benützten wir die Straßburger winklig geknickten Thermometer, deren einer 11 cm langer Schenkel genau bis an die Knickung in das Rectum eingeführt wurde. Man erreichte damit, daß stets in derselben Tiefe gemessen wurde, was für die Beurteilung der abgelesenen Temperatur bekanntlich von großer Bedeutung ist, da schon Unterschiede von 1 cm in der Tiefe der Einführung Verschiedenheiten der Temperatur ergeben. Zur Messung wurden die Kaninchen auf den Arm genommen, um sie vor jedem Temperaturverlust zu schützen. Die Atmung wurde mit dem Jacobjschen Atmungsmesser[1]) bestimmt. Es müssen vor und während der Messung Bewegungen der Tiere vermieden werden, da sonst sowohl Veränderungen in der Zahl als der Tiefe der Atemzüge eintreten. Wir setzten deshalb die Tiere einige Zeit vor der Messung in einen kleinen Holzkasten, in welchem sie bequem in hockender Stellung mit der Schnauze in den mit einer durchlochten Gummimembran versehenen Ansatz geschoben werden konnten, um nun zunächst, ohne daß gemessen wurde, durch die Ventile zu atmen.

Der in der beistehenden Abbildung wiedergegebene Apparat ist bereits 1898 von Professor Jacobj gegenüber der alten Form dadurch wesentlich verbessert worden, daß durch einen Dreiweghahn[2]) es ermöglicht wird, das Tier bald durch die Luft zu- und abführenden Ventile atmen zu lassen ohne zu messen, bald durch Drehung des Hahnes um 90 Grad bei gleichbleibenden Widerständen die ausgeatmete Luft in das Meßrohr treten zu lassen.

Dabei kann ohne Tracheotomie die Messung ausgeführt werden, da die Schnauze des Tieres in den ihrer Form angepaßten Ansatz hineingeschoben, durch die über der weiten Öffnung dieses Ansatzes ausgespannte durchlochte Gummimembran ohne nennenswerten schädlichen Raum mit den Hahnbohrungen in eine für den entsprechenden

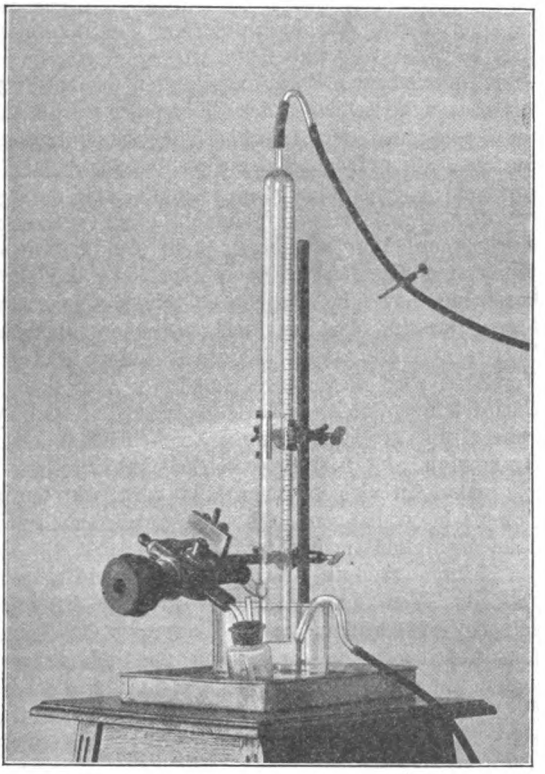
1) Archiv f. exper. Path. und Pharm. Bd. 27, S. 153.

2) Der Hahn wurde von Spindler u. Hoyer in Göttingen geliefert.

Druckwiderstand luftdicht schließende Verbindung gebracht ist, wie es die beistehende Figur zeigt.

Nach subkutaner Injektion von Veronalnatriumlösung verläuft nun beim Kaninchen die Wirkung im allgemeinen folgendermaßen: 0,05 g per Kilogramm Körpergewicht (berechnet auf Veronal) brachten keine erkennbaren Wirkungen hervor.

Bis zu 0,35 g trat stets Erholung ein. Von 0,4 g an trat in keinem Fall Erholung ein.



Je nach der Größe der angewandten Gaben, treten die ersten Symptome der Veronalwirkung nach 10—60 Minuten auf. Sie bestehen in einer konstant beobachteten, mehr oder minder stark ausgeprägten Parese der hinteren Extremitäten, infolge deren das häufig aufgeregte, wie betrunken erscheinende Tier mit dem Hinterteil stark hin- und herschwankt, während die vorderen Extremitäten noch voll kräftig sind. Die Reflexe (Corneal-, Schnurrhaar-, Lidreflex) sind meist in diesem Stadium noch unvermindert, in einzelnen Fällen leicht herabgesetzt. Nach weiteren 10—45 Minuten, je nach Größe der Dosis, ist das Tier auch nicht mehr fähig, sich auf den vorderen Extremitäten zu halten, es legt sich auf die Seite. Auf schmerzhafte Reize (Kneifen in den Schwanz) sucht das Tier sich nochmals aufzurichten, gelingt dies nicht, wie in den meisten Fällen, so reagiert es mit Tretbewegungen oder Schreien, in stärkeren Graden der Vergiftung mit Zittern des ganzen Körpers. Bald ist die Empfindlichkeit für Schmerz stark herabgesetzt, in keinem Fall aber, abgesehen von der Agone, gänzlich erloschen. Auch die Reflexe haben wir in keinem Falle negativ gefunden, wenigstens nicht dauernd und regelmäßig.

Eine sehr augenfällige Erscheinung, die man fast nie vermißt, sind die krampfartigen Bewegungen, die in den niedrigsten Graden

sich als Muskelflimmern im Gesicht und am Hals, ferner an wechselnden Stellen des Rumpfs, bald mehr bald weniger deutlich zeigen, in stärkeren Graden den ganzen Körper erschüttern in Form heftiger Jaktationen. Da die Veronalvergiftung stets mit einem stärkeren Temperaturabfall einhergeht, lag die Vermutung nahe, es könnte sich um ein Zittern wie beim Frieren der Tiere handeln. Da jedoch die Erwärmung im Wärmekasten auf das Zittern keinen Einfluß hatte, so dürfte es sich wohl um eine Reflexsteigerung handeln, wofür auch der Umstand spricht, daß äußere Reize, wie Klopfen an den Kasten u. dgl., das Zittern hervorrufen, bzw. verstärken. Was die Jaktationen betrifft, so wäre es allerdings nicht unmöglich, daß dieselben als krampfhafte Hustenstöße aufzufassen sind; sie beginnen meist mit krampfhaften Kontraktionen der Bauchmuskeln, und sind begleitet von einem stoßartigen Geräusch. Auffallend ist ferner die schon in niedrigen Vergiftungsgraden beobachtete Kieferklemme, das Auf- und Zusammenschlagen der Zähne, der starke Trismus in stärkeren Graden, der Nystagmus, der oft schon frühe beginnt, das ruckartige in den Nackenwerfen des Kopfes und der Opisthotonus. Alle diese Symptome kommen mit mehr oder minder großer Deutlichkeit zur Erscheinung, ohne daß sich aus dem einen oder dem anderen die Prognose quo ad vitam stellen ließe. Mit fast absoluter Sicherheit stellt sich früher oder später, oft schon in den ersten Stunden ein Symptom ein, das Gröber mit Trachealrasseln bezeichnet hat. Es besteht in einem meist exspiratorisch deutlich hörbaren Rasseln, das in einzelnen Fällen aber in den oberen Teilen der Luftwege (Nase), meist allerdings tiefer in der Trachea zustande kommt. Verstärkt wird dasselbe regelmäßig, wenn man den Kopf des Tieres abwärts hängen läßt. Nach einiger Zeit stellt sich ein Husten ein, der hohe Grade erreichen kann. Zweifellos handelt es sich um eine vermehrte Exsudation und Bildung von Schleimhautsekret unter der Einwirkung des Veronals. In vielen Fällen läßt vor Auftreten des Rasselns das Tier die Zunge heraushängen. Ebenso wurde mehrmals eine Vermehrung der Tränensekretion beobachtet.

Eine gesicherte Feststellung der, wie es scheint, schon frühzeitig auftretenden Veränderung in der Atmung ist schwierig, da, wie erwähnt, schon Veränderungen in der Lagerung der Tiere die Atmung beeinflussen, und auch geringe Bewegungen zu Steigerung des Atemvolumens Anlaß geben können. Dennoch ließ sich mit Sicherheit feststellen, daß mit vorgeschrittener Wirkung die Atmung sich beträchtlich verlangsamt und gleichzeitig das Volumen des einzelnen Atemzugs verringert wird, so daß auch der Luftwechsel pro Minute erheblich abnimmt. Bei Rückgang der Veronalwirkung werden umgekehrt die Atemzüge wieder zahlreicher und das Atemvolumen größer. In tödlich verlaufenden Fällen treten Unregelmäßigkeiten in der Atmung auf, gelegentlich Pausen, schließlich kommt es zum Cheyne-Stokesschen Atemtypus, und unter dem Zeichen der Atemlähmung tritt der Tod ein. Mitunter gelingt es, den Atemstillstand durch zeitweilige künstliche Atmung oder durch Sauerstoffzufuhr um eine halbe bis eine Stunde zu verzögern.

Auf die von uns gefundenen Atemwerte wird im zweiten Teile näher eingegangen werden.

Das auffallendste Symptom der Veronalintoxikation ist der Tempe-

raturabfall. Alsbald mit Eintritt der Wirkung beginnt die Temperatur zu sinken, und sinkt bis zur Höhe der Allgemeinwirkung. Dabei treten Temperaturen bis zu 33° ein. Mit Beginn der Erholung steigt die Temperatur wieder an, ja übersteigt gegen Ende einer schweren Intoxikation häufig die Temperatur vor dem Versuch um $^1/_2$—1° wohl infolge der Entwicklung bronchopneumonischer Herde. Erholung nach Temperatur von 33° ist öfters von uns beobachtet worden. Ist die Intoxikation letal, so sinkt die Temperatur stetig (selbst auf 22°) längere Zeit vor dem Tode ab. Gelegentlich steigt sie jedoch gegen Ende noch um wenige Teilstriche. Für diesen Anstieg dürften beginnende Lungenaffektionen die Ursache sein. Es ist äußerst merkwürdig zu sehen, daß Tiere mit Temperaturen von 30°, 25°, 22° viele Stunden lang weiterleben. Die Ursache dieser excessiven Temperaturerniedrigung kann von einer Einschränkung des Stoffwechsels abhängen, doch scheint auch eine mangelhafte Regulierung der Wärme mit vermehrter Abgabe durch die Haut in Frage zu kommen, welche zu einer gesteigerten Wärmeabgabe führt. Hierfür spricht, daß es sehr schnell gelingt, die Körpertemperatur zu erhöhen, wenn man die Wärmeabgabe vermindert, indem man das Tier in einen Wärmekasten bringt. Auch konnte beobachtet werden, daß an kühlen Tagen oder bei bloßem Lüften des Zimmers der Temperaturabfall schneller und stärker erfolgte als bei gewöhnlicher Zimmertemperatur. Man darf daher wohl annehmen, daß das Veronal zu einer Erweiterung der Hautgefäße führt.

Fassen wir die hauptsächlichsten Symptome im Verlauf einer Veronalintoxikation beim Kaninchen noch einmal zusammen, so tritt als erste Erscheinung nach 10—60′ eine Parese der hinteren Extremitäten auf, nach weiteren 10—45′ Einnehmen der Seitenlage, Herabsetzung der Reflexe und der Schmerzempfindung, Vermehrung der sekretorischen Prozesse, Husten, Trachealrasseln, krampfhafte Zuckungen, Herabgehen der Atmung, Temperaturabfall. Tod nach wenigen Stunden bis 1—2 Tagen oder völlige Erholung nach 10—30 Stunden. Bei der Erholung verschwinden die krankhaften Symptome in umgekehrter Reihenfolge, in der sie gekommen. Zuerst vermehrt sich die Zahl der Atemzüge und das Atemvolumen. Zugleich steigt die Temperatur wieder, die Reaktion auf Reize wird stärker und prompter. Schließlich hebt das Tier den Kopf, stemmt sich auf die vorderen Extremitäten, während die hinteren noch ausgesprochen paretisch sind. Endlich kann es sich auch dieser wieder bedienen, ist zwar noch auffallend ruhig, erholt sich aber dann vollends rasch. Häufig tritt mit Beginn der Erholung reichliche Entleerung von Urin oder Kot auf. Auf die Urinsekretion wirkt Veronal in geringeren Dosen offenbar etwas steigernd, was vielleicht auf die Harnstoffgruppe zurückzuführen ist. In den schwersten Graden der Wirkung geht die Diurese wohl infolge einer Blutdrucksenkung herab. Mit Eintritt des Kollapses kommt es zu starker Peristaltik der Därme, die nicht selten sogar durch die Bauchdecken sichtbar wird.

Die Sektion der an Veronal verendeten Tiere ergibt stets den gleichen Befund: das Herz steht stets in Systole still, während der rechte Ventrikel oft sehr stark dilatiert, sehr schlaff und reichlich mit Blut gefüllt ist. Sämtliche große Venen sind strotzend mit Blut gefüllt. Die inneren Organe, Leber, Nieren, vor allem der Darm nach abwärts zunehmend, sind hoch-

gradig hyperämisch, so daß die Därme rosarot erscheinen. An den Nieren sind Rinde und Pyramiden ausgesprochen unterschieden. Auch alle Schleimhäute zeigen excessive Hyperämie; die Bronchien sind reichlich mit Schleim gefüllt, die Schleimhaut stark gerötet. Die Lungen sind meist lufthaltig, aber durchsetzt von zahlreichen mehr oder minder großen bronchopneumonischen Herden. Nur in Fällen langandauernder Vergiftung sind wirkliche ausgedehnte Pneumonien mit Hepatisation des Lungengewebes vorhanden.

Die von uns an Kaninchen beobachteten Erscheinungen stimmen, wie man sieht, mit den von Gröber in seinen Protokollen angegebenen, und mit den von Kleist geschilderten im wesentlichen überein. Die tötliche Dosis ergibt sich nach unserem Versuch zu 0,4 g pro Kilo, da Gaben von 0,35 g und weniger pro Kilo stets überstanden wurden, solche von 0,47 und 0,5 g stets zum Tode führten, bei 0,4 g aber einmal Erholung und zweimal der Tod eintrat. Da Bachem als kleinste tödliche Gabe 0,4 bis 0,45 angibt, Gröber nach 0,35 g den Tod, nach 0,25 bis 0,2 g Erholung eintreten sah, und deshalb 0,3 g als kleinste tötliche Dosis ansieht, so kann man wohl 0,4 g als mittleren Grenzwert aller bisher vorliegenden Versuche ansehen. Daß wir einen etwas höheren Wert als Gröber fanden, mag darauf mitberuhen, daß das subkutan von uns beigebrachte Veronalnatrium als löslichere Substanz und bei dieser Applikation rascher als das von Gröber per Sonde in den Magen gebrachte, schwerer lösliche, reine Veronal resorbiert und ausgeschieden wird, so daß ein längere Zeit anhaltendes Wirksamwerden relativ großer Mengen im Körper bei uns weniger leicht zustande kommen konnte. Nach den Feststellungen von Fischer und Hoppe[1]) erscheinen nämlich bei Verabreichung von Veronalnatrium per os die ersten Spuren von Veronal im Harn nach 40 Minuten, bei subkutaner Applikation aber bereits nach 15 Minuten.

C. Tödliche Dosis und Vergiftungsbild bei Katzen.

Zu unseren Versuchen an Katzen wurden erwachsene kräftige Tiere mit einem Gewicht von 2500—3500 g verwendet. Die Applikation des Veronals geschah in der gleichen Weise wie bei den Kaninchen subkutan. Stärkere Reizung oder gar Abszeßbildung an der Injektionsstelle trat niemals, weder bei Katzen noch bei Kaninchen auf. Leider war die Körpertemperatur vor dem Eintritt der Narkose wegen des starken Sträubens der Tiere nicht zu bestimmen. Die Bestimmungen konnten erst bei vorgeschrittener Lähmung gemacht werden. Die Messung erfolgte in derselben Weise wie bei den Ka-

1) Fischer und Hoppe, Therapie d. Gegenw. 1908, Dec.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig

Am 26. Oktober 1911 gelangt zur Ausgabe:

Ernst von Bergmann

von Arend Buchholtz

Mit Bergmanns Kriegsbriefen von 1866, 1870/71 und 1877 sowie tagebuchartigen Briefen aus San Remo über die Krankheit Kaiser Friedrichs

40 Bogen Großoktav. Mit zwei Porträts von Ernst von Bergmann

Preis elegant gebunden M 13.75

Der Preis der auf Büttenpapier gedruckten Exemplare, von denen nur eine geringe numerierte Anzahl hergestellt wurde, beträgt in Halbleder gebunden M 25.—

Auf Wunsch der Familie v. Bergmann hat der ihr verwandte Stadtbibliothekar zu Berlin Dr. Arend Buchholtz eine Biographie Ernst von Bergmanns verfaßt. Sie wendet sich nicht an ein ausschließlich ärztliches Publikum, sondern an die weiten Kreise unsres Volks, die hier aus dem reichen und stürmischen Leben eines hervorragenden Gelehrten und Menschen fesselnd unterhalten und unterrichtet werden. Mit Absicht läßt der Verfasser sehr oft Bergmann selbst das Wort nehmen, denn alles, was er sagt und schreibt, hat einen eigenartigen Reiz und kein anderer medizinischer Schriftsteller übertrifft ihn an Schwung und freiem Flug der Gedanken und an Kraft, Lebendigkeit und souveräner Beherrschung der Sprache. So sind schon seine Wiener Jugendbriefe (1865) über seine dortigen Studien und den Verkehr mit Wiener Gelehrten, die Wiener Theater usw. voll bestrickender Anmut, und vollends sind es seine Reisebriefe aus Rußland, Spanien und Konstantinopel. Von dem livländischen Boden, worin Bergmann wurzelte, geht die Darstellung aus, führt den Leser über Dorpat, wo er einer der glän-

zendſten Vertreter ſeiner Wiſſenſchaft und Kunſt war, in die drei Kriege, an denen er teilgenommen hat, und dann nach Würzburg und Berlin. Seine Kriegsbriefe von 1866, 1870/71, 1877 feſſeln ebenſo durch ergreifend dargeſtellte Szenen aus dem Kriegsleben wie durch wunderbar belebte landſchaftliche Schilderungen und eine liebevolle Kleinmalerei harmloſer oder heiterer Begebniſſe.

Voll zur Geltung kommen aber auch Bergmanns wiſſenſchaftliche Bedeutung, ſeine klinisch-operative und ſeine Lehrtätigkeit; ebenſo alle ſeine vielen außerberuflichen Lebensbetätigungen, ſeine Beziehungen zu Kaiſer Wilhelm II., zum Kultusminiſter v. Goßler, zum Miniſterialdirektor Althoff, zu Langenbeck, Virchow, Karl Gerhardt, Robert Koch, zum Sanitätskorps des preußiſchen Heers, zur Deutſchen Geſellſchaft für Chirurgie uſw.

Eine ernſte Zeit deutſcher Geſchichte ſchildern uns die bisher völlig unbekannten ausführlichen Briefe Bergmanns über die Krankheit Kaiſer Friedrichs, die er aus San Remo ſeiner Frau geſchrieben hat. Sie ſind mit der ungeſchminkten Wahrheit, die ſie atmen, eine überaus wichtige und wertvolle Geſchichtsquelle wie für die Leidenszeit des Kaiſers ſo für die Kenntnis der Bergmann auszeichnenden Eigenſchaften.

Als Beiſpiel der lebensvollen Darſtellung drucken wir zwei Seiten des Werkes ab.

Aus dem Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig beſtelle ich und erbitte mir die Zuſendung durch die Buchhandlung von

.....

.....

.....Exempl., Buchholtz, Ernſt von Bergmann
Gebunden . . . . . M 13.75

.....Exempl., Buchholtz, Ernſt von Bergmann
Ausgabe auf Büttenpapier. Numeriert M 25.—

Ort und Datum: Name:

....

Poeſchel & Trepte · Leipzig 43. 10. 11. 120 000

Nun also zu meiner Nacht! Indessen, das muß auf morgen bleiben, denn in der nächsten Nacht teile ich mit Bramann die Wache.

Wie liebenswürdig die Natur des Kronprinzen ist, sollst Du doch noch heute erfahren. Als ich die Nachtwache antrat, schrieb er die Worte, die Du auf dem hier eingeschlossenen Zettel lesen kannst. („Daß Sie die Nacht für mich wachen, macht mich unglücklich.") Ich sagte: „Gestatten Sie mir, glücklich zu sein durch das wenige, was ich zur Erleichterung Ihres Leidens tun kann." Dann klopfte er mir auf die Schulter, behielt lange Zeit meine Hand in der seinigen und sah mich feuchten Auges unverwandt an, bis er die Lider über seine müden Augensterne sinken ließ!

13. Februar. Wundervoll großartig breitet sich das Meer vor mir aus, das ewige, in Äther und Ferne verschwindende. Ein Kranz hoher Berge umzieht das Tal, das die hundert und mehr Villen sowie die an den Fels geklebte uralte italienisch gebaute Stadt San Remo einschließt, und wohl an einem der schönsten Punkte liegt, geradezu in einem Wald von Dattelpalmen, Ölbäumen, Eukalyptus und andern mir kaum bekannten hohen, mächtigen Gewächsen, die Villa Zirio. Eine Stufe tiefer an dem terrassenförmig aufsteigenden Ufer liegt das Hotel Méditerranée und unter ihm, seinen Garten bespülend, das Meer.

Der Dienst bei dem Kronprinzen ist geordnet: alle sechs Stunden ein andrer Arzt. Nachts wollen sich noch einige Zeit im Dienste bloß Bramann und ich teilen. Um neun Uhr morgens und neun Uhr abends Zusammenkunft aller, Verbandwechsel, Reinigung der Kanüle usw. Die innere Kanüle wird nach jedem heftigen Hustenanfall gewechselt. Die Anfälle werden jetzt schon immer seltener und hoffentlich bald ganz aufhören. Ich denke mir, daß in vierzehn Tagen eine genaue innere Untersuchung wird stattfinden können. Bekomme ich dann, woran ich nicht zweifle, ein deutliches Bild der Krankheit, so ist meine Aufgabe erfüllt, dann denke ich nach Hause zu fahren. Bei dem guten Kräftezustand des hohen Herrn rechne ich auf ein verhältnismäßig günstiges Frühjahr. Schwerer wird alles erst im Laufe des Sommers wohl werden.

14. Februar. Um achteinhalb große Konsultation. Zum erstenmal eine sehr höfliche, aber auch scharf akzentuierte Auseinandersetzung mit Mackenzie. Es zeigt sich nämlich hin und wieder Blut im Auswurfe; meiner bestimmten Ansicht nach läuft das aus dem durch und durch wunden Kehlkopfe hinab. Die andre Möglichkeit, daß die Lungen affiziert sind durch Ansaugung brandiger Teile aus dem Kehlkopfe, halte ich deswegen für ausgeschlossen, weil die Temperatur gestern abend 37,4, heute 37, die Respiration 20 und die Pulsfrequenz 64 waren. Mackenzie, der mir wieder sagte: „Ja, es ist sehr wahrscheinlich, daß das Blut aus dem Kehlkopfe herabgeflossen ist", ging

Über jedem Tagwerk Bergmanns stand ein unsichtbares, aber denen, die ihm in der Arbeit zur Seite schritten, fühlbar werdendes Motto: Ich muß und ich werde. Mit dem Schritte über die Schwelle des Studierzimmers war die Arbeit da und lief ab wie ein Uhrwerk, nur daß der Gang der Räder Herz und Hirn in empfindlicher Weise traf. „Die Kette des Galeerensklaven rasselt, und der Arbeiter bleibt an seinem Ruder sitzen", schreibt er einmal resigniert seiner Frau, und ein andres Mal: „Mir fallen die Flügel ab wie Ikarus, der zu hoch geflogen; ich wollte, ich säße im Böhmerwalde und baute mit Dir mein Gärtchen, statt so rastlos gehetzt zu werden; kaum ist eine Oase in Aussicht, wird auf sie von andern Anspruch erhoben, und der erschöpfte Wanderer muß wieder in den alten Kampf mit Sturm und Staub." Bergmanns Leben war aber doch so sehr auf Tätigkeit gestellt, daß, wenn das Skalpell auch nur kurze Zeit ruhte, er sich unnütz oder entbehrlich vorkam: Kraft, Befriedigung und Genuß fand er nur in dem Kampf und der Ausbeute des Tages. Daher bis ins Alter der Trieb, sich immer wieder in den unruhigen Wirbel neuer weitzielender Pläne und Unternehmungen hineinzuwagen, als gäbe der Tageslauf nicht genug harte Bissen zu kauen.

Unter der Last der Arbeit, dem Gehetz, das selbst unter dem Weihnachtsbaum nicht aufhörte, den unvermeidlichen Aufregungen büßte die gleichmäßig heitere Stimmung nichts ein. „Mir geht es gut", heißt es in einem Briefe, „ich bin dick, träge, hungrig und durstig: das sind ja alles sichere Zeichen der vortrefflichsten Gesundheit."

Bis zuletzt blieben ihm die frische Unmittelbarkeit des Geistes, die Schärfe des Gedächtnisses, das ihn kaum jemals trog, die Gabe, sich jede Episode seines Lebens wie eine bunte Szenerie mit allen, selbst den unbedeutendsten Vorgängen und Einzelheiten vor das geistige Auge zu zaubern, und es blieb ihm die ihn von Kindheit auf begleitende rege Teilnahme an alter und neuer Dichtung. Aus unzähligen Schubladen einer dichtgefüllten Erinnerungskammer flossen ihm Zitate und halbe Akte Shakespeareſcher oder Goetheſcher Dramen zu. Für seine häusliche Umgebung waren es immer glückliche Stunden, wenn er an Sonn- und Feiertagen zu einem Buche griff und daraus vorlas: etwas aus den geliebten „Studien" Adalbert Stifters oder eine Novelle von Heyse und Wildenbruch oder eine Dichtung Konrad Ferdinand Meyers, den er unter den Poeten der Gegenwart mit am höchsten stellte. Besonders lieb waren ihm „Huttens letzte Tage", und wie schön und ergreifend las er sie, und wie tief bewegte ihn alles von der Landung und der ersten Nacht Huttens auf der Ufenau bis zum letzten Ausklang:

Leb' wohl! Gib frei! Leb' wohl! Ich spring' ins Boot...
Fährmann, ich grüße Dich! Du bist — der Tod!

ninchen. Aus demselben Grunde konnten Messungen des Atemvolumens nicht ausgeführt werden, und mußten wir uns begnügen, die Atemzüge zu zählen und hinsichtlich der Tiefe der Respiration nur den allgemeinen Eindruck, der sich bei der Beobachtung bot, zu verzeichnen.

Im allgemeinen verläuft die Veronalintoxikation bei der Katze nach subkutaner Injektion wie folgt:

Bis zu einer Dosis von 0,3 g (auf Veronal berechnet) per Kg-Körpergewicht tritt Erholung ein.

Bei höheren Gaben dagegen endet die Vergiftung letal.

Die Erscheinungen der leichten und schweren Vergiftung sind nur quantitativ verschieden. Nach 15—30 Minuten wird das Tier schläfrig, zugleich stellt sich eine ausgesprochene Parese der hinteren Extremitäten ein, während die vorderen noch intakt sind. Das Tier gerät in eine mehr oder minder starke Aufregung, benimmt sich wie betrunken, taumelt aufgeregt im Käfig umher und rennt gegen die Scheiben desselben an. Ab und zu stürzt es hin, erhebt sich dann mühsam wieder, fällt wieder um und bleibt schließlich, unfähig sich zu erheben, nach 30—40 Minuten liegen. Noch einige Male versucht es, den Kopf zu heben, verfällt aber dann in einen Narkoseschlaf, aus dem es jedoch zunächst noch leicht zu wecken ist. Sodann stellen sich fibrilläre Zuckungen des Gesichts und des Nackenfells ein, die sich bald über den ganzen Körper und die Extremitäten verbreiten. Von Zeit zu Zeit erfolgen tonische Streckungen der Extremitäten, Andeutungen klonischer Zuckungen und starkes Zittern wie in Frostschauer. Nach 1—2 Stunden tritt Opisthotonus auf, ausgesprochene klonische Krämpfe der Extremitäten, Tretbewegungen und Jaktationen, die auf Erschütterung noch stärker werden. Diese Erscheinungen wechseln ab mit Zeiten tiefen Schlafes, während dessen nur die tickartigen Bewegungen des Kopfes und leichtes Zittern bestehen, und halten bis zur Erholung oder dem Tode an. Schon frühzeitig, nach $^1/_2$—1 Stunde macht sich eine Steigerung der sekretorischen Vorgänge bemerklich. Die Zunge wird herausgestreckt und trieft von Speichel. Die Tränensekretion ist ebenfalls verstärkt, das Tier nießt häufig, leckt fast ununterbrochen, wischt sich mit den krampfhaft gestreckten Vorderpfoten häufig Nase und Gesicht. Später tritt ausgesprochenes Trachealrasseln hinzu, das nur in seltenen Fällen vermißt wird.

Die Reflexe (Lid-, Schnurrhaar- und Ohrmuschelreflex) sind in weniger starken Vergiftungsfällen dauernd erhalten, höchstens leicht herabgesetzt, in schwereren letalen Fällen gegen das Ende zu erloschen. Die Reaktion auf Schmerzreize (Kneifen usw.) wird stets mit Beginn des Schlafes schwächer, ist oft nur minimal in Form von Muskelkontraktionen an den Extremitäten vorhanden, fehlt aber nur bei den allerschwersten Vergiftungen erst kurz vor dem Tode gänzlich. Der Erschütterungsreflex erscheint zur Zeit, wo auch spontane Zuckungen bestehen, meistens gesteigert. Die Pupillen reagieren schon bald nach Eintritt der Wirkung langsamer, sind

anfangs von wechselnder Weite; mit Zunahme der Narkose werden sie enger und sind auf der Höhe der Wirkung nur noch spaltförmig, um sich in der Agone wieder maximal zu erweitern. Ein Schwanken der Pupille, wie es bei den Versuchen Gröbers auch von Jacobj mit beobachtet wurde, konnte bei unseren erneuten Versuchen nicht konstatiert werden.

Wie beim Kaninchen wird auch bei Katzen die Zahl der Atemzüge, normal 30—45, mit Eintritt der Veronalwirkung rasch vermindert, so daß sie nach zwei Stunden nur noch 16—20 beträgt. Die Atmung erscheint dabei oberflächlicher. Nur in einem Fall, wo die Sektion schwere Pneumonie ergab, stieg die Zahl der Atemzüge nach 16 Stunden auf mehr als das doppelte der Norm.

Wie die Zahl der Atemzüge, so sinkt auch die Zahl der Herzschläge allmählich, und zwar sehr erheblich, so daß sie von normal 170—180 innerhalb 6—7 Stunden nur noch die Hälfte beträgt.

Besonders auffallend ist bei Katzen das sehr erhebliche Absinken der Körpertemperatur, wobei im Rectum Temperaturen von 25, 24 und 23° erreicht werden können.

Die Erholung erfolgt, indem die Symptome der Vergiftung in umgekehrter Reihenfolge, wie sie auftraten, wieder verschwinden. Die Zahl der Atemzüge, der Herzschläge, die Temperatur steigen wieder an, die Reaktion auf Reize, die Reflexe erscheinen wieder. Die krampfhaften Erscheinungen verschwinden allmählich, das Tier wird munterer, hebt schließlich den Kopf, versucht sich aufzurichten und gelangt endlich durch ein an schwere Betrunkenheit erinnerndes Stadium vollends zur Genesung.

Tritt keine Erholung ein, so vermehren sich die krampfartigen Erscheinungen, die Reflexe verschwinden allmählich ganz, jegliche Reaktion bleibt aus, Puls, Atmung und Temperatur sinken immer weiter ab und in tiefstem Koma erfolgt nach einigen Stunden bis drei Tagen der Exitus. In einzelnen Fällen kann man konstatieren, daß der Tod nicht unmittelbar durch die Veronalvergiftung erfolgt ist, da Symptome der Erholung eingetreten waren, sondern als Folge einer konsekutiven Aspirationspneumonie aufzufassen ist. Für die Harnsekretion gilt das beim Kaninchen Gesagte, sie wechselt bei schwächeren, verschwindet aber bei schwereren Vergiftungen.

Die Sektion ergab auch bei den Katzen denselben Befund wie bei den Kaninchen: bestehend in einer enormen Hyperämie sämtlicher innerer Organe. Die Venen sind in allen Teilen mit Blut gefüllt. Das Unterhautzellgewebe ist ebenfalls hyperämisch. Der linke Ventrikel stets blutleer und kontrahiert, der rechte dilatiert und mit Blut gefüllt; die Vorhöfe meist schlaff und dilatiert. Die Lungen sind im allgemeinen lufthaltig, enthalten aber ausgebreitete bronchopneumonische Herde; in schweren Fällen sind die Lungen, besonders die Lunge der Seite, auf welcher das Tier gelegen, luftleer, hepatisiert, im Zustand schwerer Pneumonie. Trachea und Bronchien sind mit Schleim gefüllt, die Schleimhaut stark gerötet. Im Magen wurden einmal zahlreiche, wohl aus anderen Ursachen stammende, runde, hämorrhagische Geschwüre gefunden; im übrigen sind Magen und Darm hochgradig hyperämisch, ebenso die Nierenkapsel, Niere und Leber. Die Blase enthielt Urin in wechselnden Mengen, aus dem meistens noch Veronal isoliert werden konnte.

Da von unseren Katzen diejenigen, welche 0,35 g und 0,4 g Veronal pro Kilo als Veronalnatrium erhalten hatten, starben, die Dosis von 0,3 g pro Kilo aber überstanden wurde, und bei den Versuchen Gröbers eine Gabe von 0,25 g pro Kilo noch nicht letal war, eine solche von 0,39 g pro Kilo aber schon zum Tode führte und von zwei mit 0,35 g pro Kilo vergifteten Katzen die eine starb, die andere am Leben blieb, so werden wir wohl als eben noch tödliche Gaben solche von 0,3 g bis 0,35 g pro Kilo anzusehen haben.

Stellen wir nun zum Schluß die von uns gefundenen tödlichen Minimaldosen für die drei untersuchten Tierarten zusammen, so ergibt sich als Dosis letalis minima für den Frosch 1,5 g pro Kilo, für das Kaninchen 0,4 g pro Kilo und für die Katze 0,3 g bis 0,35 g per Kilo.

Fassen wir weiter auf Grund der an den einzelnen Tierarten von uns und Gröber beobachteten Allgemeinerscheinungen den Charakter des Wirkungsbildes des Veronals kurz zusammen, so ergibt sich als Grundwirkung für das Veronal eine narkotische Lähmung, welche zunächst in gleicher Weise wie bei den übrigen Gliedern der Alkohol- und Chloroformgruppe verläuft. Höchstens könnte eine geringe Abweichung darin gesehen werden, daß die motorische Lähmung unverkennbar zuerst die hinteren und dann erst die vorderen Extremitäten ergreift, mithin mehr den Charakter einer aufsteigenden Lähmung besitzt, wie sie bei den übrigen typischen Gliedern dieser Gruppe in so ausgesprochener Weise nicht vorkommt.

Die Herabsetzung und Ausschaltung der Schmerzsphäre erfolgt auch beim Veronal erst spät nach Aufhebung des Bewußtseins, und ebenso läßt sich eine typische, schließlich zum Tetanus führende erhöhte Reflexerregbarkeit, wie sie für die Morphingruppe charakteristisch ist, bei dem Veronal nicht nachweisen. Dagegen treten Krampfsymptome und wirkliche Krämpfe, klonischen und tonischen Charakters, die beim Frosch allerdings ebenso wie eine Reflexsteigerung durchaus fehlen, bei Kaninchen und Katzen, zumal an letzterer Tierart bei etwas stärkeren Vergiftungen in sehr ausgesprochener, das Vergiftungsbild charakterisierender Weise hervor. Es gehen diesen Krampferscheinungen bei Erschütterung der Unterlage und sensiblen Reizen wohl auch zuckende Bewegungen voran, die auch zur Zeit der Krampfsymptome zu beobachten sind, und welche man vielleicht als Zeichen erhöhter Reflexerregbarkeit ansehen könnte. Indessen treten diese Zuckungen auch spontan auf und lassen sich nicht durch leise Berührungen auslösen, so daß eine strychninartige Beeinflussung des

Reflexapparates, wie wir sie beim Morphin kennen, offenbar hier nicht in Frage kommt. Auch muß es als fraglich erscheinen, ob die Krampfsymptome und Krämpfe als Folgen einer spezifischen, durch das Veronal bedingten direkten Erregung zentraler motorischer Apparate aufzufassen sind, einerseits weil von solchen Erregungserscheinungen an Fröschen, wenigstens bei unseren Versuchen, nichts zu beobachten war, andererseits weil zu der Zeit, wo solche schreckhafte Bewegungen, Krampfsymptome und Krämpfe auftreten, bereits Atmung und Zirkulation stark beeinträchtigt erscheinen, so daß es sich sehr wohl um Folgen beginnender Erstickung handeln könnte. Mithin wird die Frage, ob diese Krämpfe wirklich durch eine primäre zentrale Erregungswirkung des Veronals bedingt sind, erst entschieden werden können, nachdem die Wirkungen des Veronals auch auf die Zirkulation genauer untersucht sind, und zusammen mit den in der Atmung auftretenden Veränderungen der Beurteilung zugrunde gelegt werden können.

XVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut zu Tübingen.

2. Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals.

Teil II.

Einfluß des Veronals auf Temperatur, Atmung und Zirkulation.

Von

Prof. Dr. C. Jacobj und Dr. C. Roemer, Assistent am Institut.

(Mit 4 Abbildungen).

Nachdem wir in dem ersten Teile dieser Arbeit die tödlichen Gaben für Frösche, Kaninchen und Katzen und die Symptome der Veronalvergiftung in der für jede dieser Tierarten charakteristischen Form nochmals festgestellt hatten, konnte an eine eingehendere Untersuchung der Wirkungen des Veronals auf die einzelnen Funktionsgebiete herangetreten werden. Da im Vergiftungsbilde vor allem das überraschend starke Absinken der Temperatur wie bei anderen, so auch bei uns die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt hatte, so suchten wir zunächst festzustellen, wie diese auffallende Störung des Wärmehaushaltes zustande kommt.

1. Die Temperaturdepression bei Veronalvergiftung.

Wie zuerst Kleist[1]) und dann Hoffmann[2]), so war auch Gröber[3]) bei seinen Versuchen an Warmblütern das starke Absinken der Körpertemperatur im Verlauf der Veronalvergiftung aufgefallen. Auch wir hatten diese Erscheinung in sehr ausgesprochener Weise an unseren Tieren bestätigen können. Kleist war der erste, der in seiner Arbeit darauf hinwies, daß bei Hunden und Kaninchen nach jeder Veronalgabe ein steiler Temperaturabsturz erfolgt. Das Maximum

1) Therapie der Gegenw. 1904, p. 354.
2) Dissert. Gießen 1906.
3) Biochem. Zeitschr. B. 31, Heft 1 u. 2.

der Senkung fand er nach drei Stunden, spätestens dreieinhalb Stunden erreicht; dann hielt sich dieser Tiefstand etwa zwei Stunden, um darauf einer allmählichen Steigerung der Temperatur zu weichen. Kleist sieht in dem Verhalten der Temperatur einen Maßstab für den Grad der Wirkung des Veronals. Er erklärt die Temperaturverminderung in Anlehnung an Trautmann[1]) als Folge einer negativen Stoffwechselbilanz, die auch in einer verminderten Stickstoffausscheidung im Harn ihren Ausdruck findet. Hoffmann bestätigte sodann Kleists Beobachtungen und zeigte, daß durch starke Bewegung des Tieres der Abfall der Temperatur verzögert wird. Er hält es aber für möglich, daß der Temperatursturz auch mit Folge einer stärkeren Hautdurchblutung nach Veronal sei und führt als Stütze für diese Annahme an, daß Köhler[2]) an sich selbst Wärmegefühl beim Einschlafen nach Veronal beobachtet habe. Auch Steinitz[3]) sah in seinen Versuchen an Meerschweinchen und Kaninchen nach stärker toxisch wirkenden Gaben erhebliche Herabsetzung der Körperwärme, kleinere Dosen dagegen erwiesen sich ihm als wirkungslos auf die Temperatur.

Bisher scheint nur Umber[4]) bei Menschen im Verlauf einer schweren Vergiftung eine Temperaturerniedrigung nach Veronal beobachtet zu haben. Sein Patient hatte mittags 20 g Veronal genommen, abends 8 Uhr betrug die Rektaltemperatur 35,4°. Am anderen Morgen 35,5°, mittags wieder 35,4°. Gegen Abend begann die Temperatur zu steigen und in eine febrile überzugehen, wie sich bei der Sektion ergab, infolge von Pneumonie.

Unsere Versuche an Kaninchen zeigten, daß zwar eine so exzessive Herabsetzung der normalen Körpertemperatur wie bei letalen Dosen, wo sie auf 28° und 29° sank, bei nicht tödlich wirkenden Gaben an vorher normalen Tieren nicht auftritt. Immerhin ging doch nach 0,29 g pro Kilo bei einem Kaninchen die Temperatur von normal 39,3° in sieben Stunden auf 33,3°, also um 6° herab, und hielt sich so während drei Stunden, um dann allmählich wieder zu steigen. Ein anderes Tier, das 0,3 g pro Kilo erhalten hatte, zeigte normal 39,3°, nach zwölf Stunden 33,2°. Bei zwei weiteren Kaninchen, welche die Gabe von 0,35 g überstanden, sank die Temperatur bei dem einen von 39,6° in sechs Stunden auf 35,4°; bei dem anderen von normal 39,8° in acht Stunden auf 34,2°; bei einer Dosis von 0,4 g pro Kilo

1) Therapie d. Gegenw. 1903, p. 438.
2) cf. Kleist Arch. d. Pharmaz. B. 242, p. 401, 1904.
3) Therap. d. Gegenw. 1908, Mai.
4) Med. Klinik 1906, p. 1254.

kam es, wie bei den erst erwähnten beiden Tieren ohne tödlichen Ausgang zu einem Abfall von normal 39,2 ° und 39,7 ° auf 33 ° nach sechs Stunden. Diese Temperaturerniedrigung von 6,2 ° hielt zwei Stunden an, worauf der Ansteig wieder begann und nach etwa 25 Stunden die Norm erreicht war. Eigenartig gestaltete sich ein Fall, bei welchem ein Kaninchen, an welchem fünf Tage vorher ein Wärmestich gemacht war, die bei ihm tödlich wirkende Gabe von 0,29 g pro kg erhielt, worauf die Temperatur von 39,8 in 26 Stunden auf 22 ° sank; sie konnte aber dann durch künstliche Erwärmung in einem Wärmekasten von 39 ° nach weiteren zehn Stunden wieder auf 31 ° und nach nochmals vier Stunden auf 37,1 ° gebracht werden, aber ohne daß das Tier gerettet wurde, da bald darauf der Tod eintrat.

Bei Katzen bewirkte eine noch nicht tödliche Gabe von 0,3 g pro Kilo keine so bedeutende Verminderung der Körpertemperatur, da dieselbe nur von normal 38,0 ° auf 36,0 ° in sechs Stunden sank, um nach zehn Stunden schon wieder 37,8 ° zu betragen. Bei tödlichen Gaben sank freilich bis zum Tode die Temperatur gleichmäßig ab. Es konnte hier in einem Fall nach 0,35 g pro Kilo noch zehn Stunden vor dem Ende 23 ° gemessen werden. In einem anderen Falle nach 0,35 g pro Kilo hielt sich die Temperatur von der 24. bis 48. Stunde, also einen ganzen Tag auf 31 °, um dann unter weiterem Sinken kurz vor dem Tode in der 64. Stunde des Versuchs auf 24 ° anzulangen. Nach 0,4 g pro Kilo sank die Temperatur schnell in fünf Stunden auf 28 °, und es folgte nach der 7. Stunde bei 25 ° der Tod. Bei Katzen tritt vor dem Tode kein Wiederanstieg der Temperatur auf, wie es bei Kaninchen wohl der Fall war, obwohl bei Katzen die Sektion ebenso wie bei Kaninchen stets entzündliche Veränderungen in den Lungen ergab.

Es erschien nun nicht ausgeschlossen, daß bei diesem eigenartig starken Abfall der Temperatur neben anderen Momenten wie Herabsetzung des Stoffwechsels, doch vielleicht auch eine Narkose des bei dem Wärmestich nach Aronsohn und Sachs gereizten sog. Wärmezentrums in Frage komme, und wie eine solche bekanntlich zur Erklärung der antithermischen Wirkung der künstlichen Fiebermittel angenommen wird, nachdem Gottlieb ein Absinken der Wärmestichhyperthermie auch nach kleinen Morphingaben nachgewiesen hat.

Es wurden deshalb von uns einige Versuche an Wärmestichkaninchen angestellt, um zu sehen, ob auch noch nicht erheblich narkotisch wirkende Veronalgaben, bei denen die Tiere ihre normale Hockstellung zu erhalten imstande sind, die Wärmestichhyperthermie typisch herabzusetzen vermögen.

Versuche nach Wärmestich.

Am 29. VI. 10 wurde zunächst einem Kaninchen nach wenig gut gelungenem Wärmestich bei einer Temperatur im Rectum von 39,9° eine Dosis von 0,32 g Veronalnatrium (= 0,29 g auf Veronal berechnet) unter die Bauchhaut gespritzt. Nach einer Stunde lag aber das Tier bereits ruhig auf der Seite und bot mäßig starke narkotische Erscheinungen. Die Temperatur betrug jetzt 39,2°, fiel mit Zunahme der Narkose noch tiefer, betrug nach zwei Stunden 38,2°, nach drei Stunden 37,8°, nach vier Stunden 37,6°, war aber nach $5\frac{1}{2}$ Stunden wieder 38,1°. Nach 16 Stunden maß das Tier aber 40,4°, obwohl noch starke narkotische Erscheinungen bestanden, wenn auch lange nicht mehr in dem Maße, wie zur Zeit des tiefsten Temperaturstandes. In diesem Versuch war also die Narkose zu tief ausgefallen, als daß man ihn für die Entscheidung unserer Fragen heranziehen könnte, haben wir doch gesehen, daß schon ein normales Tier nach dieser Gabe einen Temperaturabfall von 6° zeigen kann.

Einem zweiten Kaninchen wurde nun bei einer Wärmestichtemperatur von 40,4° 0,1 g pro kg injiziert. Da auch dieses Tier sich bald zur Seite legen wollte, so wurde es durch Einpacken in Tücher und zwischen Polstern in der normalen aufrecht hockenden Stellung erhalten. Unter diesen Verhältnissen blieb die Temperatur hoch, so daß sie nur zwischen 40,1° und 40,3° schwankte. Geriet das Tier durch Bewegungen aus der hockenden Stellung in die liegende, so sank die Temperatur auf 40,1°, um nach dem Zurückbringen des Tieres in die Hockstellung wieder auf 40,3° zu steigen. Hatte nun gleich bei dieser Gabe früher ein normales Kaninchen trotz geringer Parese der Beine, aber allerdings erhaltener Hockstellung, keinen Abfall der Temperatur, sondern eher eine geringe Steigerung gezeigt, so mußte doch hier offenbar die bei der gestörten Haltung nötige Einpackung des Tieres als ein der Temperatursenkung entgegenwirkendes Moment angesehen werden, und konnte auch aus diesem Versuch, wenn schon er gegen eine typische antithermische Wirkung des Veronals zu sprechen schien, ein gesicherter Schluß nicht gezogen werden.

Am 9. VII. 10. erhielt deshalb ein weiteres Kaninchen die noch kleinere Gabe von 0,075 g Veronalnatrium per kg Körpergewicht subkutan, als es eine Wärmestichhyperthermie von 40,8° erreicht hatte. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden zeigte auch dieses Tier starke Parese der hinteren Extremitäten, so daß es nicht mehr sitzen konnte. Die Temperatur war dabei aber auf 39,85°, also um einen Grad gesunken. $2\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion lag es ganz auf der Seite mit einer Temperatur von 39°; nach 4 Stunden betrug die Temperatur 38,7° bei verstärkter Narkose. 6 Stunden nach der Veronalgabe konnte das Tier wieder aufrecht sitzen und maß 39,5°, 7 Stunden nachher bei sonst völliger Erholung 39,9°.

Wenn schon im Vergleich zu der negativen Wirkung, welche 0,1 g am normalen Tiere auf die Temperatur geäußert hatte, hier die starke Temperaturdepression auf eine spezifische Beeinflussung des Wärmezentrums wiederum mehr hinzuweisen schien, so konnte doch auch dieser Versuch nicht als einwandfrei betrachtet werden, weil das Tier seine normal hockende Stellung nicht beibehalten hatte.

Es wurde deshalb endlich noch einem Kaninchen mit einer Temperatur von 40,9° eine Gabe von nur 0,055 Veronalnatrium pro kg entsprechend

0,05 g Veronal injiziert. Darauf wurde das Tier ohne Einwickelung in den zur Atemmessung benützten Holzkasten gesetzt, in dem es nicht zur Seite fallen, aber sich auch nicht stärker bewegen konnte. Nach 15 Minuten, ohne jegliche Narkoseerscheinungen, war die Temperatur auf 40,6° gesunken, stieg aber sofort wieder, als dem Tier die Möglichkeit zur Bewegung gegeben wurde. 35 Minuten nach der Injektion wurde das Tier deutlich ruhiger, jetzt betrug die Temperatur 40,8°. In den nächsten 25 Minuten bewegte es sich gar nicht, saß still und ruhig da. Zugleich sank die Temperatur auf 40,5°. Damit war sowohl das Maximum der Temperatursenkung als das der Hypnose erreicht. Das Tier wurde wieder lebhafter, maß zwei Stunden nach der Injektion 40,8°, vier Stunden nachher 41,1°.

Dieser Versuch, in welchem die Veronalwirkung zweifellos in den ansteigenden Ast der Fieberkurve fiel, beweist doch, daß kleine, noch nicht stärker narkotisch wirkende Gaben eine, wenn auch geringe, so doch typische Temperaturerniedrigung zu bedingen vermögen, die aber allerdings nicht in so ausgesprochener Weise wie bei Substanzen der Antipyringruppe sonst hervortritt.

Man könnte deshalb annehmen, daß bei dem Temperaturabfall, wie er unter toxischen größeren Veronalgaben zustande kommt, eine die Hautgefäße erweiternde Wirkung mit in Frage komme, ob aber eine Lähmung des Wärmezentrums die Ursache dieser Hautgefäßerweiterung ist, muß dahingestellt bleiben. Wenn überhaupt, so spielt eine solche doch jedenfalls hier nur ein ganz nebensächliche Rolle.

Nun konnten aber Gröber und Jacobj bei ihren früheren Versuchen, deren Kurven in der Publikation von Gröber[1]) wiedergegeben sind, bei Applikation per os von Veronal zu 0,1 g pro Kilo bei völlig normaler Haltung des Tieres eine ganz typische Herabsetzung der Wärmestichhyperthermie um 2,7° konstatieren, während allerdings nach Gaben von 0,75 g und 0,05 g pro Kilo subkutan injiziert, die Temperatur gleichfalls nur um einige Zehntelgrade (0,5° und 0,3°) sank. Es wäre somit nicht ausgeschlossen, daß durch die subkutane Injektion, welche die Wirkung akuter eintreten und schneller verschwinden läßt, die typische Entfaltung der antithermischen Wirkung jener kleinen, nicht stärker narkotisierenden Veronalgaben beeinträchtigt wird, während bei Applikation per os die Wirkung auf die Temperatur bei 0,1 g besser hervortritt.

2. Die Wirkungen des Veronals auf die Atmung und Zirkulation.

Wie bei den übrigen Gliedern der Alkohol- und Chloroformgruppe wiesen auch beim Veronal alle Erscheinungen darauf hin, daß der Tod durch Lähmung des Atemzentrums und durch Insuffizienz der

1) l. c.

Blutzirkulation bedingt ist. Welche Funktion zuerst erlischt, darüber gehen aber die Ansichten auseinander. Auch darüber, ob bei der Wirkung auf die Zirkulation es sich vornehmlich um eine Schädigung der Herzfunktion oder blos um eine Lähmung des Gefäßnervenzentrums, eventuell in Verbindung mit einer peripheren Gefäßlähmung als das den Blutdruck und Blutstrom herabsetzende und die Insuffizienz der inneren Atmung bedingende Moment handelt, läßt sich auf Grund der bisherigen Untersuchungen nichts durch das Experiment einigermaßen Gesichertes sagen.

Schon 1904 teilte Senator [1]) einen Fall mit, in welchem er bei einer Dame, die 2,0 g Veronal zu sich genommen hatte, die Herztätigkeit schlecht fand. Es traten frustrane Herzkontraktionen auf; der Puls war sehr klein, jagend, unregelmäßig, er zählte 120 und mehr Schläge in der Minute. Da bei der Dame sonst das Zirkulationssystem immer ohne pathologischen Befund gewesen war, kam Senator zu der Überzeugung, daß dieser Zustand auf eine Wirkung des Veronals zurückzuführen sei.

Friedel [2]) sezierte 1905 zwei Damen, die an Veronalvergiftung unter denselben klinischen Erscheinungen der zunehmenden Herzschwäche verschieden waren. Die Obduktion ergab: „Zeichen der Herzlähmung (im rechten Vorhof 50 g geronnenes Blut, in der rechten Kammer etwa die Hälfte, schlaffer Herzmuskel usw.), starke Blutfüllung des Gehirns und seiner Häute." Klinisch wurden vorübergehende Veränderungen in der Herzaktion, im Puls und Blutdruck auch noch von anderen beobachtet. So von Alter [3]), Embden [4]), Straßner [5]) u. a.

Demgegenüber darf nicht verschwiegen werden, daß Kobert [6]), Pfeifer [7]) und Kahn [8]) gerade dem Veronal nachrühmten, daß es Herz und Zirkulationssystem nicht ungünstig beeinflußte, so daß man auch bei unkompensierten Herzfehlern ohne Schaden Veronal verabreichen könne. Steinitz [9]) hebt in seiner Arbeit „Über Symptomatologie, Prognose und Therapie der akuten Veronalvergiftung" ausdrücklich hervor, daß Herz und Puls in der Regel nicht verändert seien, daß das Herz wohl erst nach der Atmung versage. Nur in

1) Deutsche med. Wochenschr. 1904, p. 1137.
2) Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1905, p. 770.
3) Münchner med. Wochenschr. 1905, p. 514.
4) Münchner med. Wochenschr. 1908. p. 1050.
5) Dissert. Rostock 1907.
6) Kobert, Intoxikationen II, p. 963. 1906.
7) Deutsche med. Wochenschr. 1904, p. 740.
8) Therap. Monatshft. 1904, p. 458.
9) Therap. d. Gegenw. 1908, Mai.

einigen Fällen von akuten Vergiftungen wurde nach seiner Angabe der Puls etwas frequenter, weicher und schwächer gefunden. In einem einzigen Fall traten diese Erscheinungen besorgniserregend hervor. Bei tödlich verlaufenden Vergiftungsfällen, wird allerdings auch nach Steinnitz die Herz- und Pulsaktion schwächer, der Tod erfolgt aber nach seiner Ansicht „wahrscheinlich in erster Reihe infolge von Atemlähmung".

Bei unseren eigenen Versuchen war bei Fröschen, ob die Vergiftung mit dem Tode oder mit Erholung endete, wie wir sahen, stets eine starke Verlangsamung des Herzschlags konstatiert worden, die bei letal endenden Fällen bis zum Tode zunahm, bei nicht tödlichen Fällen mit Beginn der Erholung zurückging. Auch an Katzen konnten wir ein erhebliches Absinken der Pulszahl, das zu einem Abfall von normal, zu 140 bis 180 gesetzt, auf 70 bis 50 Pulse pro Minute führte, bei tödlicher Vergiftung konstatieren. Ebenso finden wir bei Gröber[1]) in einem solchen Fall den Puls nach 0,35 g pro Kilo Katze nach sieben Stunden auf 84 pro Minute gesunken, während seine Werte bei Kaninchen ein solches Absinken nicht zeigen, vielmehr eher einen Anstieg der Frequenz, bei Gaben von 0,2 und 0,25 g pro Kilo auf 280 resp. 240 Pulse pro Minute ergaben. Bei der Sektion unserer Kaninchen und Katzen ergab sich regelmäßig eine exzessive venöse Hyperämie aller Organe, vor allem der Unterleibsorgane. Das Herz war zumeist schlaff, der rechte Ventrikel dilatiert mit ungewöhnlichen Mengen Blutes strotzend gefüllt, sodaß eine Schädigung der Zirkulation ohne Zweifel in Betracht kommt, die, wenn sie entsprechend hohe Grade erreicht, zumal in Verbindung mit einer schwereren Schädigung der Atmung, sehr wohl geeignet erscheint, die Eigenart des Vergiftungsbildes zu erklären. Wie schwer aber die Atemstörung ist, welche das Veronal bedingt, möge zunächst ein nochmaliger Blick auf die von uns gefundenen Atemwerte zeigen.

a) Atmung.

Wie wir bereits mitteilten, wurde bei unseren Versuchen an Kaninchen auch das Atemvolumen mit dem im ersten Teile dieser Arbeit dargestellten Jacobjschen Atemmesser neben der Atemfrequenz bestimmt, so daß aus den gewonnenen Werten sich der Luftwechsel pro Minute berechnen und ein Bild von der Lüftung der Lungen gewinnen ließ. Die folgende Tabelle möge in Kürze die Ergebnisse unserer Versuche wiedergeben, wobei des Raumes wegen nur die für die Beurteilung der Veränderung wichtigen Versuche und Werte Berücksichtigung finden.

1) Biochem. Zeitschrift 1911. B. 31. Heft 1 u. 2.

Tabelle der Atemwerte beim Kaninchen nach Veronalvergiftung

Dosis pro kg in gr bezogen auf Veronal	Zeit	Verlauf der Atmung: 10 Züge	in Sek.	ccm.	Atemzahl pro Min.	Atemzugvolumen	Volumen der Atemzüge pro Min.	Bemerkungen
0,1	v. d. V.	10	7	140	85,7	14	1199,8	
	n. 2 St.	10	8	180	75	18	1350	
	4	10	8	200	75	20	1500	
	6	10	8	200	75	20	1500	
	12	10	7	220	85,7	22	1885,4	
	20	10	6,5	130	92,3	13	1199,9	
0,29	v. d. V.	10	7	300	85,71	30	2571,3	
	n. 1 St.	10	13	200	46,15	20	923,0	
	2	10	15	180	40,0	18	720	
	3	10	16	160	37,5	16	600	
	4	10	17	90	35,3	9	317,7	
	7	10	15	130	40,0	13	520	
	10	10	17	180	35,3	18	635,4	
	12	10	13	220	46,15	22	1015,3	
0,3	v. d. V.	10	8	230	75	23	1725	nach 8 Std. fibrilläre Muskelzuck.
	n. 2 St.	10	20	160	30	16	480	
	3	10	18	170	33,3	17	566,1	
	8	10	18	180	33,3	18	599,4	nach 8 Std. Zittern am ganzen Körper
	24	10	9	160	66,7	16	1067,2	
	30	10	8	200	75	20	1500,0	
0,35	v. d. V.	10	6	200	100	20	2000	
	n. 1,5 St.	10	9	120	66,67	12	800	
	3	10	16	160	37,5	16	600	
	7	10	10	120	60	12	720	
	9	10	8	120	75	12	900	
	12	10	8	150	75	15	1125	
	15	10	8	160	75	16	1200	
	24	10	6	150	100	15	1500	
0,4	v. d. V.	10	8	200	75	20	1500	
	n. 1,5 St.	10	18	170	33,3	17	566,1	
	3	10	15	160	40	16	640	
	4	10	30	130	20	13	260	
	5	10	20	140	30	14	420	
	8	10	17	180	35,3	18	635,4	nach 8 Std. anhaltendes Zittern
	12	10	12	160	50	16	800	
	15	10	10	160	60	16	960	
	24	10	7	140	85,7	14	1199,8	
	26	10	6	220	100	22	2200	
0,4	v. d. V.	10	7	200	85,71	20	1714,2	
	n. 1 St.	10	13	130	46,15	13	599,95	
	2	10	18	120	33,3	12	399,6	
	3	10	20	80	30	8	240	
	9	10	40	50	15	5	75	
0,5	v. d. V.	10	6	250	100	25	2500	
	n. 1 St.	10	25	200	24	20	480	
		nicht mehr regelmäßig						
	2	10	40	190	15	19	285	

Wie man sieht, kann es bei ganz kleinen Gaben von 0,1 g per Kilo, vornehmlich infolge eines Steigens des Volumens des Atemzuges, bei gleichbleibender oder schwach absinkender Atemfrequenz zu einer Vergrößerung des Minutenvolumens kommen. Schon bei Gaben von 0,29 g pro Kilo, sowie bei größeren Gaben aber sinken Frequenz und vor allem Volumen der Einzelatmung schnell ab, so daß unter sehr beträchtlicher Abflachung der Atmung das Minutenvolumen schon nach einigen Stunden nur noch 1/4, 1/7, ja 1/10 des Normalen beträgt, mithin die Lüftung des Blutes und O-Zufuhr sehr erheblich Not leiden muß. Unter diesen Umständen ist es leicht erklärlich, warum künstliche Atmung mit O-Zufuhr, wie sie von uns (vgl. Teil I S. 254) und ebenso bei dem Blutdruckversuch von Jacobj und Gröber[1]) 5 Uhr 33 eingeleitet wurde, die Atmung selbst und in letzterem Falle auch die Zirkulation so günstig beeinflußt.

b) Zirkulationssystem.

1. Blutdruckversuche am ganzen Frosch.

Eine eingehendere Untersuchung der durch das Veronal an der Zirkulation bedingten Veränderungen erschien nach allen bisher gemachten Beobachtungen von Interesse, um festzustellen, wie weit die Schädigung der Zirkulation von einer Beeinflussung des Herzens und in wie weit von einer Lähmung des Gefäßnervenzentrums, resp. von einer peripheren Gefäßlähmung abhängt, da erst dann zu entscheiden möglich war, einerseits, ob und in welcher Weise die Zirkulationsstörung an dem Eintritt des Todes beteiligt ist; andererseits, welche Bedeutung ihr für das Zustandekommen der Krampferscheinungen und des so eigenartigen Verhaltens der Temperatur zukommt, und ob die hier zur Erklärung herangezogene Herabsetzung des Stoffwechsels etwa sich durch die bloße ungenügende äußere und innere Atmung erklären läßt. Zu einer systematischen Untersuchung in diesem Sinne schien zunächst als Versuchstier der Frosch am geeignetsten. Man konnte hier am Gesamttiere die Veränderungen der Herztätigkeit und des Blutdrucks nach entsprechenden Veronalgaben feststellen, auf Grund des so gewonnenen Einblickes sodann am isoliert arbeitenden Herzen die Konzentration bestimmen, bei welcher dasselbe durch Veronal entsprechend beeinflußt wird, sowie die Art der eventuell auftretenden Veränderung hinsichtlich der Pulszahl und des Pulsvolumens sowie des Modus der Bewegungen klarstellen. Es ließ sich dann aber weiter mit Hilfe der von Jacobj

1) l. c. cf. Thl. III p. 299.

ausgebildeten Methode der künstlichen Durchblutung am entherzten Frosche konstatieren, wie sich hier bei erhaltenem Gefäßnervenzentrum und nach Zerstörung desselben die Blutstrom- und Blutdruckverhältnisse ändern und inwieweit dementsprechend eine zentrale Lähmung, inwieweit eine periphere Wirkung auf die Gefäße für das Absinken des Blutdruckes als Ursache in Frage kommen.

Methodik der Blutdruckmessung am Frosch (nach Jacobj).

Zu den Blutdruckmessungen empfiehlt es sich Temporarien zu verwenden, da bei diesen infolge wenig starker Ausbildung des Bindegewebes die Lage der Gefäße eine übersichtlichere und die Präparation eine weniger schwierige ist, als bei Eskulenten. Die Präparation läßt sich bei einiger Übung ohne Verlust auch nur eines Tropfen Blutes ausführen; etwaige kleinere kapilläre Blutungen wurden mit dem Thermokauter sofort gestillt.

Die Operation wurde in folgender Weise ausgeführt: Dem auf das Froschbrett gut und fest aufgespannten Frosch wird die Bauchhaut von der Symphyse bis über das Manubrium sterni gespalten und rechtwinklig dazu zwischen den vorderen Extremitäten nach der Seite durchschnitten: hierauf wird mit der Schere das Sternum am Übergang vom Corpus zum Manubrium quer durchtrennt, alsdann das Corpus sterni in der ganzen Länge in der Mitte gespalten. Darauf weichen die beiden Sternalhälften mit den vorderen Extremitäten beim seitlichen Anziehen der Spannfäden derselben auseinander und werden nun stumpf mit Pinzetten oder mit dem Thermokauter von der anhängenden Muskulatur vollends abgetrennt. Die dann vom Hals her noch über die Aorta quer verlaufenden Muskeln wurden darauf stumpf durchtrennt, sodaß nun der Anfangsteil der Aorta sinistra, in welche die Kanüle eingebunden werden soll, frei vorliegt. Quer von oben nach unten verläuft ca. 2 mm nach dem Austritt der Aorta aus dem Herzbeutel ein kleines Gefäß, welches man gut tut doppelt zu unterbinden und zu durchschneiden, da es bei der weiteren Präparation stören kann. Hierauf wird die linke Aorta möglichst weit peripherwärts freigelegt, mindestens bis zu ihrer Dreiteilung und zwei Schlingen um das Gefäß gelegt; die zentrale dient später zum Einbinden der Kanüle, mit der anderen wird das Gefäß sofort möglichst peripher unterbunden. Darauf wird mit einer feinen Arterienklemme möglichst nahe dem Herzen die Aorta geschlossen und nun nach schrägem Einschnitt in ihre Wand tunlichst nahe der peripheren Ligatur eine möglichst weite, nicht zu schräg endende, mit Hirudin gefüllte Glaskanüle eingeführt und durch die Ligatur befestigt. Nachdem alle Luftblasen aus ihr entfernt und sie nochmals mit Hirudinlösung gefüllt ist, wird sie mit dem Manometer verbunden. Es ist zweckmäßig, das Manometer beim Füllen der Leitung vorher auf 20 mm Überdruck über die Abscisse einzustellen, einerseits um Blutverlust in die Kanüle zu vermeiden, andererseits um etwas Hirudin beim Öffnen der Arterienklemme in das Gefäßsystem des Frosches eindringen zu lassen. Um später die Veronallösung dem Frosch intravenös injizieren zu können, wurde vor Einbinden der Aortenkanüle noch eine feine, stumpfe, metallne Venenkanüle in die Bauchdeckenvene eingebunden. Zur Einführung der Lösungen durch diese

Kanüle benützen wir mit großem Vorteil eine kleine, 1 ccm fassende Pravaz-Spritze, deren Stempelstange mit einem Gewinde versehen ist und durch Drehung des Stempels sich entleerend, Bruchteile von Zentigrammen sicher und langsam zu injizieren gestattet.

Die mit Hilfe dieser Methode ausgeführten Blutdruckmessungen am Frosch ergaben folgende Resultate:

Es wurde zunächst der normale Blutdruck registriert. Er bewegte sich zumeist zwischen 30 und 35 mm Quecksilber. Höhere Blutdrucke, wie sie von uns öfters zu Anfang des Versuches beobachtet wurden, sind wohl Folge, sei es von Gefäßkontraktionen im Anschluß an die operativen Eingriffe und Widerstandsbewegungen, sei es von dem Übertritt von Flüssigkeit aus der Kanüle in das Gefäßsystem des Tieres. Der Blutdruck hält sich, nachdem er sich eingestellt hat, stundenlang auf gleicher Höhe, wenn dafür gesorgt wird, daß der Frosch nicht durch Verdunstung austrocknet. Bei Bewegungen kann der Druck vorübergehend allerdings erheblich steigen. Dieser Steigerung folgt regelmäßig eine häufig ebenso tiefe vorübergehende Senkung unter die Norm; aber in Kürze ist der normale Mitteldruck wieder hergestellt.

Um uns über den Einfluß der Injektion von Flüssigkeit an sich zu orientieren, wurde einem Frosch in die Bauchvene langsam 0,1 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung eingeführt. Der Blutdruck sank sofort, stieg jedoch innerhalb von 5—10 Minuten wieder auf die ursprüngliche Höhe. Hierbei änderte sich die Pulszahl aber nicht[1]). Anders war der Verlauf nach der Injektion von Veronalnatriumlösung. Momentan sinken Blutdruck und Pulszahl steil ab, steigen bei kleinen Gaben wieder etwas an, ohne jedoch wieder die ursprüngliche Höhe zu erreichen; bei großen Gaben sinken sie allmählich aber stetig weiter. Dieses stets zu beobachtende Verhalten des Blutdrucks und der Pulszahl nach Veronalinjektionen im Gegensatz zu dem nach einfacher Kochsalzlösung beweist, daß es sich um eine spezifische Veronalwirkung, nicht um eine Folge der Injektion handelt. Zu den Versuchen wurden Gaben in der Größe von 0,1—2,0 g Veronalnatrium = 0,09—1,8 g Veronal pro Kilogramm Frosch berechnet, gewählt. Es ergab sich, daß Gaben bis 0,2 g Veronalnatrium pro Kilogramm keine dauernde Schädigung der Zirkulation zur Folge hatten, während nach größeren Gaben eine Erholung, welche sich zunächst im Wiederanstieg des gesunkenen Blutdrucks äußerte, nicht mehr eintrat.

Injizierte man einem Frosch kleine Gaben von 0,1—0,2 g pro Kilogramm, so trat zwar sofort eine erhebliche Senkung von Blut-

1) Vergl. Abb. p. 372 Curve 1 links.

druck und Pulszahl offenbar infolge direkter Wirkung der Lösung auf die Gefäße auf, es stiegen jedoch beide Funktionen wieder innerhalb 5—10 Minuten. Die Senkung des Blutdrucks betrug dann nur noch 10—20 Proz. des Normalen; etwas geringer war die Verminderung der Pulszahl. Blutdruck und Pulszahl sanken dann aber bis zum Eintritt der Vollnarkose, welche nach einer halben bis einer Stunde sich einstellte, wieder stetig weiter ab, jedoch in langsamerem Tempo als vorher. War die Narkose vollständig (Atemstillstand), so sank der Blutdruck noch um ein Weniges weiter und hielt sich dann auf dem Minimum, welches in der Regel 40—50 Proz. der ursprünglichen Höhe betrug, bis zum Verschwinden der Narkose. Anders die Pulszahl. Bald nach Eintritt der Vollnarkose begann die Pulszahl sich wieder zu vermehren und zwar so rasch, daß sie beim Erwachen des Tieres schon nahezu die ursprüngliche Frequenz erreichte. Beim Verschwinden der Narkose (Eintritt der Atmung) nach frühestens 5 Stunden war also der Blutdruck noch auf seinem Minimum, während die Pulszahl nur noch eine geringe Verminderung gegenüber der Norm zeigte. Sobald nun das Tier die ersten Atemzüge und spontanen Bewegungen gemacht hatte, begann ein rasches Wiederansteigen auch des Blutdrucks, und die Pulszahl stieg vollends zur Norm. Letztere stieg dann sogar in der Regel binnen 2—3 Stunden noch weit über die ursprüngliche Frequenz. Dagegen erreichte der Blutdruck seinen Normalstand in keinem Falle mehr, was wohl auch mit durch die nicht zu umgehende lange Dauer des Versuches und die mit ihr verbundene Fesselung des Tieres bedingt war. Die Tendenz zur Wiederherstellung der normalen Blutdruckhöhe und Pulszahl war aber stets eine so offensichtige, daß sich mit Sicherheit eine länger anhaltende Schädigung bei Gaben bis zu 0,2 g pro Kilogramm ausschließen läßt.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn die Dosis von 0,22 g Veronalnatrium = 0,2 g Veronal pro Kilogramm Tier überschritten wird. Auch hier tritt mit der Injektion der Lösung momentan ein Absinken, sowohl des Blutdrucks als der Pulsfrequenz ein. Auf diesen ersten plötzlichen Absturz folgt aber nun nicht, wie bei den Gaben bis 0,2 g pro Kilogramm ein rascher Wiederanstieg, sondern sowohl Druck- wie Pulszahlkurven fallen weiter und zwar zunächst noch rasch, dann allmählich langsamer, aber unaufhaltsam bis zum Eintritt der tiefen Narkóse. Auch hier beginnt dann ein langsamer Wiederanstieg der Pulszahl; jedoch erreichen die Pulsschläge in keinem Falle mehr die alte Frequenz, meist bleibt ihre Zahl die gleiche wie beim ersten Eintritt der Narkose. Nur in ganz schweren

Vergiftungen sinkt die Pulszahlkurve rasch noch weiter ab und der Blutdruck erleidet bei solchen größeren Gaben eine Senkung um 50—60 Proz., fällt aber nach Eintritt der Vollnarkose in der Regel nicht mehr bemerkenswert weiter, erhebt sich aber auch nicht mehr,

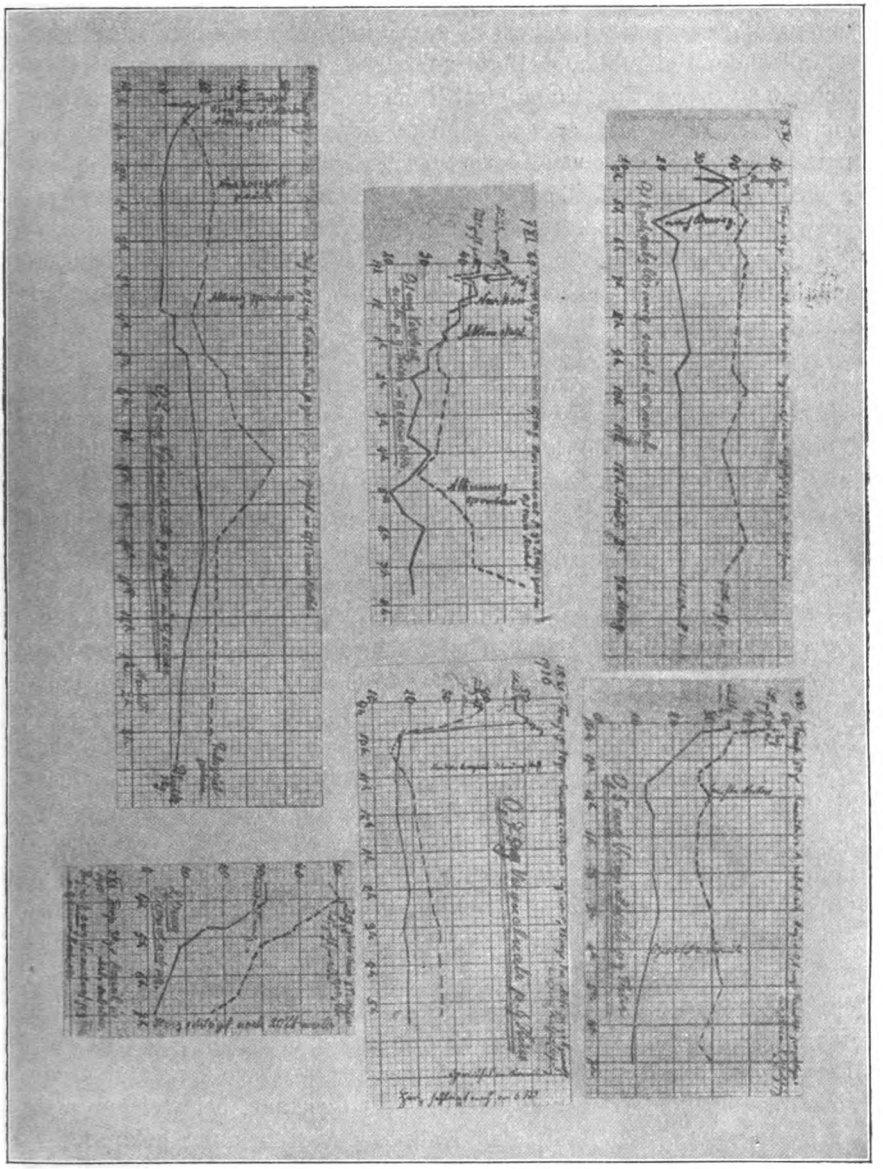


Abbildung I. Blutdruckkurven am Frosch nach Veronal.

selbst wenn die schweren Narkoseerscheinungen zurückgehen, ja die Durchschnittshöhe bleibt sogar dann bestehen, wenn das Tier soweit erwacht, daß es spontane Bewegungen ausführt. In diesem Falle kann der Blutdruck während der Dauer der Bewegungen allerdings um 30—40 Proz. steigen. Größere Gaben als 0,2 g bewirken somit ein paralleles, zuerst plötzliches, dann immer langsamer werdendes Abfallen der Pulszahl und Blutdruckkurve, im Gegensatz zu Gaben unter 0,20 g pro Kilogramm, wobei nach einer plötzlichen Senkung ein kleiner Wiederanstieg der beiden Kurven, dann eine zeitlang ein paralleles Absinken eintritt, worauf die Pulszahlkurve zuerst allein ansteigt, bei gleichbleibender Blutdruckhöhe, um erst nach Verschwinden der Narkose parallel mit dem Druck weiter zu steigen.

Den Verlauf im einzelnen mögen einige als Beispiele ausgewählte Photogramme unserer Kurven in der vorstehenden Abbildung I S. 273 zeigen.

2. Versuch am isolierten Herzen.

Nachdem durch die vorstehenden Versuche ein Bild von den Veränderungen, welche verschieden große Veronalgaben an Blutdruck und Herztätigkeit des Frosches bedingen, gewonnen war, handelte es sich nun darum, zu erfahren, wie bei entsprechenden Konzentrationen das Veronal die Leistungen des isolierten Herzens beeinflußt. Es wurden deshalb nun Versuche mit der von Jacobj ausgearbeiteten und in diesem Archiv Bd. 47 1900 publizierten Methode angeschlossen. Auch hier benützten wir ausschließlich Temporariaherzen. Als Nährflüssigkeit diente uns eine Ringersche Lösung, welche aber im Liter gleichzeitig 35,0 g Arabin Merck enthielt. Da Jacobj die Erfahrung gemacht hatte, daß bei Benützung einfacher Ringer-Lösung die Herzen, welche bei Anwendnng seiner Methode erhebliche, nämlich die normale Arbeit wie im Tiere leisten müssen, nach kurzer Zeit ihre Leistungsfähigkeit verlieren. Es wurde deshalb zur Herstellung entsprechender Viskuosität der Lösung auf Grund der seinerzeit von Tromsdorff[1]) in Göttingen ausgeführten Viskuositätsbestimmung des Froschblutes und verschiedener Gummi- und Arabinlösungen der üblichen Ringer-Lösung Arabin zu 3,5 Proz. entsprechend der Viscuosität des Froschserums zugesetzt. Es ist bei der Herstellung dieser Lösung keineswegs gleichgültig, in welcher Reihenfolge die Bestandteile der Lösung zugesetzt werden, und ergab sich die folgende Art der Herstellung als diejenige, bei welcher man am wenigsten Gefahr läuft, daß Kalk zur Ausscheidung gelangt.

1) Dies Arch. 1898.

Es wurden 35,0 g reines Arabin auf dem Wasserbade bei gelinder Wärme in ca. 400,0 ccm aqua dest. gelöst und mit Natrium carbon. gut neutralisiert. Dazu wurde eine Lösung, welche 7,0 g Natrium chlorat., 0,2 g Calc. chlorat., 0,1 g Kal. chlorat in ca. 500 ccm aqua dest. enthielt, zugesetzt und gut durchschüttelt. Zu dieser Mischung fügten wir endlich noch 0,1 g Natr. carbonic. gelöst in 20 ccm unter Umschütteln zu, mischten das Ganze durch Umschütteln gründlich und füllten auf 1000,0 ccm mit aqua dest. auf. Erst dann wurde die Lösung filtriert und bis zum Gebrauch gut verschlossen und kühl aufbewahrt. Die Reaktion war schwach alkalisch. Wirkliche Veränderungen traten auch bei längerem Aufbewahren der Lösung nicht ein.

Daß wir uns der sog. reinen Arabinsäure und nicht des Gummis bedienten, hatte seinen Grund darin, daß letzterer stets größere Mengen Kali, wenn auch neben Kalk und Magnesium an die Arabinsäure gebunden enthält und der Gehalt der Erdalkalien wie der des Kalis im rohen Gummi nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen sein kann, welche unter Umständen die Herztätigkeit stark beeinflussen, während die von E. Merck bezogene Arabinsäure sich in ihrem Aschengehalt als ziemlich gleichmäßig erwies, und Kali nur in geringen Mengen enthielt, wie Dr. Grützner durch einige Analysen, die er für uns auszuführen die Güte hatte, zeigte. Für seine freundliche Unterstützung möchten wir ihm auch hier unsern Dank aussprechen.

Die Temporarienherzen von gesunden Tieren mittlerer Größe arbeiteten bei Herstellung der optimalen Bedingungen seitens des Zuflusses und des Widerstandes im Capillarrohr, wie sie Jacobj s. Z. festgestellt hatte, derart, daß durchschnittlich bei einer Niveaudifferenz zwischen Nährlösung und Atrioventrikulargrenze von 10—20 mm und einer Länge unseres Kapillarwiderstandes von 40—50 mm die verschiedenen Herzen einen arteriellen Druck = D von 30—40 mm Hg unterhielten und zwar bei einem Pulsvolumen, welches je nach Stärke des Herzens pro Puls = V zwischen 0,1 bis 0,14 ccm lag, sodaß etwa 9—12 Pulse auf eine Marke unseres Strommessers, entsprechend 1,26 g kamen. Es wurden von den verschiedenen Herzen in der Minute 20—30 Pulse, Pulsfrequenz = P ausgeführt, und mit diesen ein Volumen pro Minute = VM von 2,5—3,5 g Flüssigkeit gegen den Widerstand von 40 mm Hg = 0,52 Meter Wasserdruck gefördert, somit je nach der Leistungsfähigkeit der Herzen eine Arbeit in der Minute A von 1,30—2,3 Gramm-Meter geleistet.

Zur Erzielung brauchbarer Resultate bedarf es aber sorgfältiger und dauernder Überwachung des venösen Zuflußdruckes.

der sich durch Feststellung der Höhendifferenz zwischen Atrioventrikulargrenze und Niveau der Flüssigkeit im Reservoir mittels Kathetometer aufs Genaueste bestimmen läßt. Schon geringe Veränderungen des venösen Druckes machen sich in Verschiedenheiten der vom Herzen geleisteten Arbeitswerte deutlich geltend. Auch treten solche Veränderungen beim Auswechseln der Mariotteschen Flaschen und beim Wechseln der Reservoire zwecks Zuleitung neuer, sei es vergifteter oder normaler Lösung, zunächst meist ein, wie dies auch Kontrollversuche zeigten. Die kleinen auch bei guter Einstellung und Überwachung der Niveaus kaum vermeidlichen Schwankungen müssen deshalb bei der Beurteilung der Versuchsergebnisse berücksichtigt werden, und nur solche Ausschläge sind als wirkliche Wirkungen zu betrachten, welche außerhalb dieser Fehlergrenzen liegen und wie durch Kontrollversuche vorher festgestellt wurde, am Blutdruck meist nur Schwankungen innerhalb 5 mm Hg bedingen.

Weiter muß berücksichtigt werden, daß bei höher konzentrierten Veronalnatriumnährlösungen (2—3 Proz.) in Folge der stark alkalischen Reaktion der Verbindung der Kalk aus der Nährlösung nach einiger Zeit ausfällt. Es wurde daher das Veronalnatrium der Nährflüssigkeit immer erst unmittelbar vor dem Gebrauch derselben zum Versuch zugesetzt. Ein Kontrollversuch ergab, daß bei Beobachtung dieser Vorsicht die Veränderung der Nährflüssigkeit während des Versuches, wenn sie überhaupt eintritt, so beschränkt wird, daß sie am Herzen keinerlei Störungen mehr bedingt. Bei Berücksichtigung aller dieser Momente ergaben nun unsere Versuche zunächst, daß Nährlösungen, welche in 100 ccm bis zu 0,5 g Veronalnatrium = 0,45 g Veronal enthalten — das entspricht einer Gabe von 5,0 g Veronalnatrium oder 4,5 g Veronal pro Kilogramm Frosch — am isolierten Froschherzen noch keine beträchtlicheren Veränderungen hervorrufen. Weder der Puls noch der Blutdruck erleidet irgendwelche erheblichere Änderung, sodaß auch die resultierende Arbeit des Herzens nicht wesentlich vermindert wird, wie es Kurve 1 und 2 der Abbildung II zeigt. Die eben eine Wirkung erkennen lassende Konzentration ist die, welche in 100 ccm Nährflüssigkeit 0,4 g Veronalnatrium gelöst enthält. Bei unseren Versuchen mußten deshalb weit höhere Konzentrationen von 0,5, 0,75, 1,0 1,5, 2 u. 3 Proz. verwendet werden, um prägnante Erscheinungen der Wirkung zu erzielen. Dabei ergab sich, daß selbst bei 1 proz. Lösung das Herz noch nahezu unverändert bleiben kann.

Aus einer größeren Zahl unserer Versuche seien hier zwei Pro-

tokolle in gekürzter Form wiedergegeben, welche das Gesagte in Verbindung mit den auf der Abbildung II befindlichen Kurven am besten veranschaulichen werden.

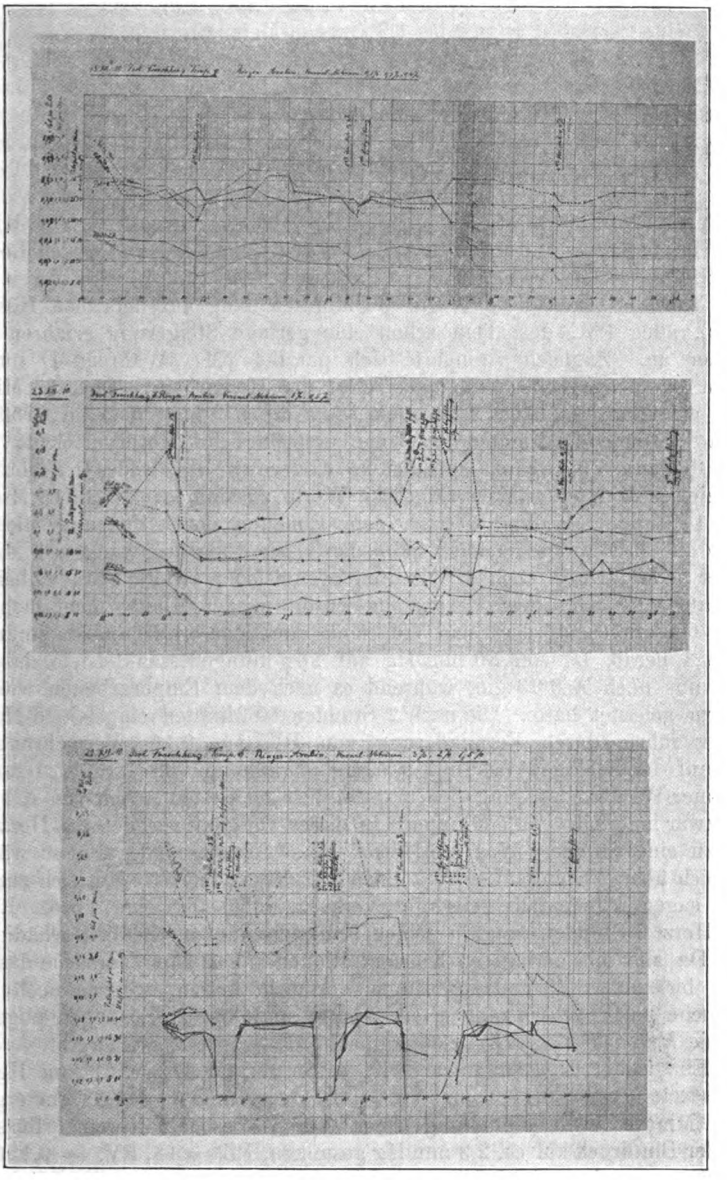


Abbildung II. **Kurven der Herztätigkeit nach Veronalvergiftung.** Blutdruck, Pulsvolumen, Pulszahl, Minutenvolumen u. Minutenarbeit darstellend.

Versuch 23. XII. 1910 (vgl. Abb. II, Kurve 2. Während der 35 Minuten lang dauernden Durchströmung mit Normalnährflüssigkeit hatte das Herz bei einem mittleren Manometerdruck (= D) von 31 mm Hg, einer Pulszahl (= PZ.) von 18—20 pro Minute und einem Einzelpulsvolumen PV. von 0,125 bis 0,15, ein Minutenvolumen VM. = 2,5 bis 3,0 ccm gefördert und damit eine Arbeit A = 1,0 bis 1,2 Gramm-Meter in der Minute geleistet: Nach 35 Minuten wurde eine 1 proz. Giftlösung zugeführt. Sofort sank der Blutdruck und erreichte nach 30 Minuten seinen tiefsten Stand mit 24 mm Hg. Die PZ. stieg in den ersten Minuten auf 21, sank aber nach 10 Minuten wieder auf eine konstante von PZ. = 18; PV. wurde von 0,138 auf 0,09 herabgesetzt. Damit verminderte sich VM., das durch die anfängliche Steigerung der Pulsfrequenz vorübergehend ein wenig vermehrt war, nach 15 Minuten auf 1,87 ccm. Infolgedessen zeigte A nach 20 Minuten eine Herabsetzung auf 0,58 gm, das ist gegenüber der vorherigen Leistung die Hälfte.

Nachdem sich diese Werte 35 Minuten lang auf derselben Höhe gehalten, stieg PV., das allein schon eine geringe Steigerung erfahren hatte, rascher an. Zugleich vermehrte sich parallel VM. Während D nur um 2 mm stieg, vergrößerte sich der Wert der Herzarbeit. Nach 55 Minuten setzt ein Ansteigen aller Zahlen ein, nur die PV hielt dieselbe Größe ein, Nach 1 Stunde 45 Minuten war die ursprüngliche Norm erreicht; damit aber begann eine ganz auffallende Änderung des Bildes. Schon nach 5 weiteren Minuten sanken sämtliche Werte zusammen. Nach 15 Minuten, also 1 Stunde 50 Minuten nach dem Einleiten der Giftlösung stieg PV. rasch an; 5 Minuten nachher fiel jeder vierte Puls aus, weitere 3 Minuten später jeder dritte, noch 10 Minuten später jeder zweite Puls, wobei aber PV. auf 0,20 ccm stieg. Trotzdem wurde in der Minute nicht mehr dieselbe Quantität gefördert, das VM. sank von dem erreichten Maximum 2,8 auf 1,8 herab, D. von 30 mm Hg auf 26; infolgedessen leistete das Herz auch nur noch A 0,63 gm, während es nach dem Emporarbeiten wieder A 1,0 gm geleistet hatte. Die nach 2 Stunden 10 Minuten eingeleitete Normallösung führte durch Verminderung von PV. auf 0,16, Vermehrung von PZ. auf 15 Schläge, VM. auf 2,5 ccm, Erhöhung von D auf 31 mm Hg zu einer Wiederherstellung der ursprünglich geleisteten Arbeit von A 1,0 gm und zwar innerhalb von 5 Minuten. In dieser Tätigkeit verblieb das Herz dann nahezu eine Stunde. Was die Ursache des Aussetzens des Pulses während der sich über 2 Stunden erstreckenden Vergiftung hier ist, läßt sich zunächst nicht sagen. Jedenfalls zeigt der Versuch, daß selbst eine 1 proz. Lösung das Herz 2 Stunden lang in seiner Funktion nur unerheblich schädigt.

Da alle mit geringeren Konzentrationen angestellten Versuche das Herz nicht bis zum Stillstand zu bringen vermocht hatten, wurden noch einige Versuche mit hochkonzentrierten 2 proz. und 3 proz. Lösungen angestellt, wie sie Versuch 22. XII. 1910, vgl. Abb. II Kurve 3, wiedergibt.

Ein isoliertes Temporarienherz hatte normal D. = 22 mm Hg und PZ = 21, PV. = 0,178 ccm, VM = 3,75 ccm und A = 1,58 gm ergeben. Eine Minute nach Einleitung einer 3 proz. Veronalnatriumnährflüssigkeit war der Blutdruck auf ca. 2,3 mm Hg gesunken, PZ = 18, PV. = 0,156 ccm, VM. betrug daher nur 2,7 ccm, was A = 1,08 gm entsprach. Nach einer weiteren Minute leistete das Herz bei gleichem Puls und einem Blutdruck

von ca. 2 mm Hg nur noch eine Arbeit von 0,73 gm. Schon 3 Minuten nach der Vergiftung war der Blutdruck auf der Nullinie, der Ventrikel stand in einer Mittelstellung zwischen Systole und Diastole still, während die Vorhöfe in diastolischer Erweiterung noch schwache, peristaltische Kontraktionen ausführten. Sofort wurde die Giftlösung abgestellt und normale Nährflüssigkeit eingeschaltet. Nach einer Minute bereits kontrahierten sich die Vorhöfe energischer; nach abermals einer Minute arbeitete der Ventrikel mit, und 9 Minuten nach der Entgiftung war die erste Marke des Strommessers gefüllt, also 1,26 ccm gefördert. 10 Minuten nach der Entgiftung war D. schon 30 mm Hg, PZ. 15, PV. = 0,208 ccm, VM. = 3,258 ccm und das Herz leistete eine A. von 1,27 gm, 15 Minuten nach der Entgiftung erreichten bei einem Blutdruck von 25 mm Hg Pulszahl, Pulsvolumen und Arbeit ihr Maximum, sanken darauf bei steigendem Blutdruck wieder und stellten sich 20 Minuten nach der Entgiftung so ein, daß D. = 36,5, PZ. = 18, PV. = 0,18 ccm förderte, das Volumen VM. = 3,57 ccm und A. = 1,71 gm zeigten, mithin die ursprünglich geleistete Arbeit um 0,15 gm übertraf, bei einem Blutdruck, der um 4,5 mm höher stand als der ursprüngliche. Nachdem das Herz diese Leistung in 25 Minuten gehalten und sogar noch etwas gesteigert hatte, wurde von neuem die 3 proz. Giftlösung eingeleitet; die Wirkung unterschied sich in nichts von der beschriebenen. 17 Minuten nach der Entgiftung hatte sich auch schon wieder das Herz so eingestellt, daß es bei D. = 36 mm (gegenüber 32 ursprünglich), PZ. = 18—21; PV. = 0,2 ccm, ursprünglich 0,18, VM. = 4,41 ccm, ursprünglich 3,75 förderte und sich so A. = 2,06 gm gegen 1,58 ursprünglich ergab. Somit leistete das Herz trotz der zweimaligen schweren Vergiftung beinahe 0,5 gm mehr in der Minute als im Anfang des Versuchs. Das Herz arbeitete so 20 Minuten ohne jede Änderung. Dann wurde ihm eine 2 proz. Giftlösung zugeführt. Nach 2 Minuten war D. auf 22 mm gesunken, PZ. auf 12, PV. = 1,56, VM. = 2,20 ccm, A. = 0,63 gm. Darauf führten die Vorhöfe bei Stillstand der Ventrikel in der Minute 10 Schläge aus und alle Werte sanken auf 0 ab. Da keinerlei Veränderung eintrat, wurde nach 17 Minuten die Normallösung eingeleitet. 3 Minuten nach der Entgiftung, nachdem das Herz schon zwei Marken des Messers = 1,26 ccm gefördert hatte, blieb es plötzlich stehen und zwar der Ventrikel in Systole, die Vorhöfe in Diastole. In dieser Stellung verharrte es 3 Minuten; alsdann begann es wieder spontan sich zu kontrahieren. D. stieg infolgedessen nach einer Minute auf 21 mm Hg, bei PZ. = 4, PV. = 0,3 ccm, A. = 0,3 gm. Alsdann trat ein eine Minute lang dauerndes Stadium intermittierender Pulse auf, währenddessen D. auf 32 mm stieg. Innerhalb 14 Minuten nach der Entgiftung erreichte das Herz das Maximum der Arbeitsleistung mit 1,64 gm, womit es der Leistung vor dieser letzten Vergiftung gleichkam, allerdings bei einem etwas niedrigeren Blutdruck (32 mm gegenüber 36 mm). In den nächsten 7 Minuten jedoch sank die Arbeitsleistung infolge Verminderung des Einzelpulsvolumens trotz Steigerung von D. = 35 mm auf A. = 1,4 gm herab, hielt sich so 5 Minuten lang bei Vermehrung der Pulsfrequenz auf 18 Schläge, stieg dann noch vorübergehend in den folgenden 10 Minuten auf A. = 1,51 gm, um dann bei nochmaliger Einführung einer Veronallösung von 1,5 Proz. allmählich abzusinken, worauf der Versuch abgebrochen wurde.

Es ist also, wie dieser Versuch beweist, auch bei mehrmaliger Vergiftung des Herzens mit Veronalnatrium erst bei Konzentrationen, wie sie im Tierkörper überhaupt nie in Betracht kommen, nämlich entsprechend 20 bis 30 g pro Kilo Tier möglich, das Herz so zu schädigen, daß es akut seine Funktionen einstellt, und selbst bei diesen Vergiftungen tritt eine sofortige völlige Restitution nach Entgiftung ein. Auffallend ist, was auch in anderen Versuchen zu beobachten war, hier aber besonders deutlich zum Ausdruck kam, die nach der Entgiftung auftretende Steigerung der Funktion über die ursprüngliche Norm.

Es dürften diese Versuche somit beweisen nicht nur, wie gering die Wirkung des Veronals auf das Herz an sich ist, und welche ungeheure Gaben nötig sind, um es in seiner Funktion zu schädigen, sondern auch, daß die durch hoch konzentrierte Lösungen gesetzten Veränderungen keinerlei nachhaltigen Schädigungen des Herzens bedingen, und äußerst schnell sich aus den Geweben auswaschen lassen.

Jedenfalls lehren diese Versuchsreihen am isolierten Froschherzen, daß Konzentrationen, welche, wie oben gezeigt, den Blutdruck beim Frosch in einer Weise herabsetzen, daß eine Restitution nicht mehr möglich ist, Konzentrationen, welche einer Gabe von 0,3 g pro kg Frosch, intravenös gegeben entsprechen, d. h. 0,03 Proz. des Froschgewichtes auf das isolierte Froschherz ohne jeden Einfluß sind. Eine Wirkung wird erst am Herzen bemerkbar, wenn wir Konzentrationen von 0,5 bis 1,0 Proz. anwenden, d. h. die vier bis sechsfache subkutan tödliche Dosis am Frosch (1,5 g pro Kilo = 0,15 g pro 100 g Frosch) zur Wirkung bringen. Akute Schädigung aber tritt erst ein, wenn das Veronalnatrium in Konzentrationen auf das Herz einwirkt, die über das Zehnfache dieser Dosis betragen.

Es beweist dies in unzweifelhafter Weise, daß die am lebenden Frosch beobachtete starke Blutdrucksenkung keinesfalls auf einer direkten Schädigung des Herzens beruhen kann, daß das Veronal demnach in erster Linie an einem anderen Teile des Zirkulationsapparates angreifen muß, nämlich an dem Gefäßapparat. Welche Teile es hier sind, auf Grund deren Beeinflussung durch das Veronal die Zirkulationsstörung erfolgt, ob infolge einer Lähmung des Gefäßnervenzentrums oder durch eine direkte periphere Wirkung auf die Gefäße selbst, oder ihre peripheren Nervenapparate, oder endlich durch gleichzeitige Wirkung auf beide Gebiete soll durch die im folgenden Abschnitt mitgeteilten Versuche klargestellt werden.

3. Untersuchung der Veronalwirkung auf die Zirkulation am entherzten künstlich durchbluteten Frosch.

Nachdem im vorhergehenden Abschnitt durch Versuche am isolierten Froschherz festgestellt war, daß das Veronal in den unter den gewöhnlichen Bedingungen der Vergiftung zur Wirkung gelangenden tödlichen Konzentrationen das Herz selbst absolut nicht zu schädigen vermag, mußte nunmehr untersucht werden, in welcher Weise sich die Wirkung auf das Zirkulationssystem unter Ausschluß des Herzens gestaltet. Es wurden zu diesem Zwecke Durchblutungsversuche angestellt nach einer Methode, welche Jacobj[1]) zuerst bei seinen Versuchen über die Strychninwirkung benützt hatte und welche dann bei Gelegenheit von Untersuchungen, welche unter seiner Leitung Dr. Golowinski aus Moskau über die Wirkung der Purinkörper ausführte, weiter von J. ausgebildet worden ist.

Im folgenden möge zunächst eine Darstellung des Durchblutungsapparates in seiner jetzigen Form und die von uns geübte Methode der Durchblutung etwas eingehender beschrieben werden, da eine solche Beschreibung noch nicht vorliegt.

Apparat zur Untersuchung der Zirkulation am entherzten Frosch.

Die zur Durchblutung dienende Apparatur besteht, wie die Abbildung III S. 282 zeigt, aus der elektrisch getriebenen Herzpumpe mit den Reservoirs für die Blutflüssigkeit, dem Tischchen mit dem Froschbrett zur Lagerung des Frosches, dem Strommesser zur Bestimmung der ausfließenden Blutmenge und dem Kymographion mit Manometer, Zeitmarke und Marke für den Strommesser.

Als künstliches Herz wurde die von Baglioni s. Z. angegebene sehr sinnreiche Form gewählt, bei welcher durch zwei Elektromagneten die Stempel zweier Pumpen abwechselnd hin- und hergetrieben werden, und die Zahl der Pumpenstöße durch ein in den treibenden Stromkreis eingeschaltetes Metronom reguliert werden kann. Da bei den Untersuchungen Baglionis seinerzeit es auf genaue Messung von Blutdruck, Pulsvolumen und Durchflußgeschwindigkeit nicht ankam, so war die Pumpe, wie sie Spindler & Hoyer in Göttingen lieferte, nicht so eingerichtet, daß man mit ihr quantitativ brauchbare Werte in dieser Richtung, wie wir sie benötigten, erhalten konnte. Es mußte von Jacobj der Apparat deshalb entsprechend umgebaut werden. Da die an dem ursprünglichen Apparat verwandten Kegelventile zur Erzeugung der Stromrichtung nicht genügend sicheren Schluß bewirkten, wurden sie durch Williamsche Membranventile ersetzt, die ineinandergeschoben, unmittelbar an die Pumpenzilinder angeschlossen wurden. Ebenso mußte erreicht werden, daß die Stempel der Pumpen absolut sicher auch bei höherem Druck von 40—50 mm Hg

1) D. Arch. B. 57, p. 399. 1907.

schlossen und keinerlei Änderung des Pulsvolumens zuließen, was bei dem alten Apparat durchaus nicht der Fall war. Es wurde dies dadurch erreicht, daß gläserne Pumpenrohre mit eingeschliffenen Glasstempeln Verwendung fanden, welche eine völlige Gleichmäßigkeit des beim einzelnen Pumpenstoß ausgeworfenen Volumens selbst bei höherem Druck sicherten.

Um auch bei wechselndem Druck das Pulsvolumen immer gesichert gleich groß zu erhalten, wie es für die Messungen unerläßlich war, mußten endlich auch noch die Elektromagneten entsprechend verstärkt werden, so daß sie beim Anziehen mit Kraftüberschuß den Anker an die Arrettierung zum Anschlag brachten, und nun mit den Arrettierungsschrauben wirklich genau das Volumen des einzelnen Pumpenstoßes reguliert werden konnte, was am Baglionischen Apparat nicht möglich war.

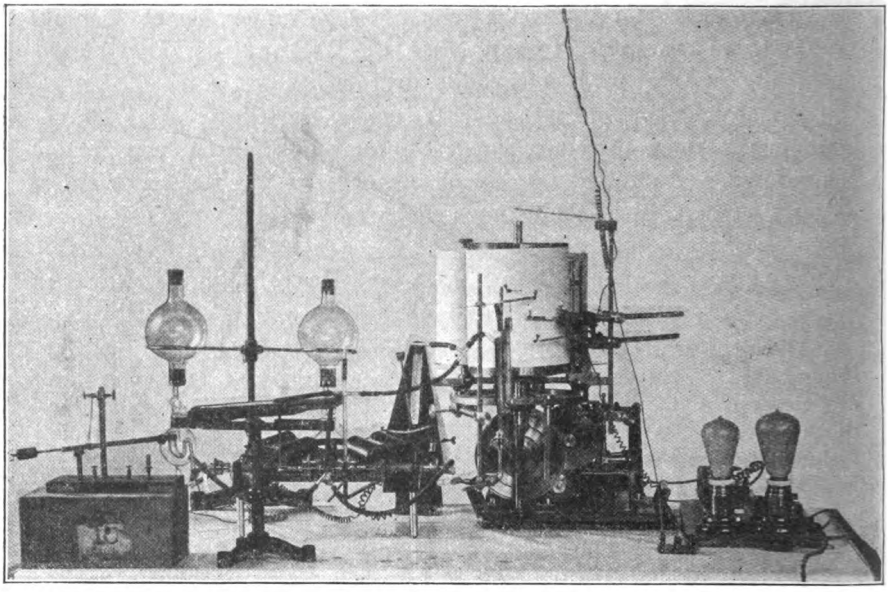


Abbildung III. Apparat zur Durchblutung des entherzten Frosches bei gleichzeitiger Bestimmung von Blutdruck und Durchflußgeschwindigkeit, nach Jacobj.

Die beiden Pumpen entnehmen das Blut aus je einem Reservoir, deren eines das normale, das andere das vergiftete Blut enthält. Je nachdem mit normalem oder vergiftetem Blut durchblutet werden soll, wird die eine oder die andere Pumpe eingeschaltet. Es kann aber auch, falls man absolute Sicherheit gleicher Versuchsbedingungen wünscht, mit einer Pumpe gearbeitet und ihr abwechselnd aus den beiden Reservoiren normale und Giftlösung zugeführt werden. Das von der Pumpe ausgeworfene Blut wird dann in die Aorta des nach der weiter unten beschriebenen Methode präparierten Frosches geführt. Aus dem geöffneten Vorhof des Frosches fließt das Blut auf dem mit einem umrandeten Blech bedeckten, schräg gestellten Brettchen durch ein Abflußröhrchen in den schon beim isolierten Herzen verwendeten Strom-

messer, der 1,26 ccm faßt. Von der Hauptleitung der Pumpe zum Frosch geht eine Zweigleitung zum Manometer ab, welches Druck und Pulse auf der Kymographiontrommel verzeichnet, und es befindet sich an dieser Stelle auch ein kleiner Blasenfang. Zu den Schlauchverbindungen wurden stets nur sehr starkwandige Schläuche mit engem Lumen verwandt. Da bei allen diesen Blutdruckversuchen die absolut senkrechte Stellung des Manometers von Bedeutung ist, wurden die Manometer auf kleinen mit zwei Schrauben bequem regulierbaren, von Albrecht in Tübingen hergestellten Stativstangen befestigt und absolut senkrecht eingestellt. Außer der eigentlichen Nullabszisse wurde noch durch eine weitere Feder der vor Einleitung der Giftlösung bestehende Normaldruck aufgezeichnet, so daß man jederzeit imstande war, auf den ersten Blick Veränderungen in der Druckhöhe gegenüber der Norm zu erkennen, ohne jedesmal die Höhe neu messen zu müssen, was für eine schnelle Regulierung der Pulszahl zur Konstanthaltung des Druckes in unseren Versuchen, wie wir sehen werden, unerläßlich ist.

Nach den bisher von Jacobj und unter seiner Leitung angestellten Versuchen beträgt der Blutdruck des Frosches im Mittel 30 mm Hg, die Pulsfrequenz des Frosches ca. 30 Schläge pro Minute. Jeder dieser Pulse fördert etwa 0,1—0,05 ccm Blut, so daß auf eine Marke des Strommessers zu 1,26 ccm etwa 15 Pulse kommen und demnach das Volumen eines Pulses etwa 0,08 ccm, das Volumen pro Minute gegen 2,4 ccm beträgt.

Soll also in die Aorta eines seines Herzens beraubten Frosches die normalerweise vom Herz in das Gefäßsystem geworfene Blutmenge durch die Herzpumpe unter gleichen Verhältnissen des Pulses eingeführt werden, so muß, ehe der Frosch mit dem Pumpwerk verbunden wird, das Volumen der Pumpen so reguliert sein, daß bei einer Einstellung des Metronoms auf etwa 30 Pulse pro Minute und einem Blutdruck von 30 mm Hg die Pumpe bei jedem Puls 0,08 ccm auswirft, d. h. mit 15 Pumpenstößen sich der Strommesser einmal füllt. Sind die Pumpen so eingestellt, so wird, wenn nicht besondere, von der Norm abweichende Verhältnisse im Gefäßsystem des Tieres vorliegen, stets diese in die Aorta eingeführte Normalblutmenge aus den Vorhöfen wieder ausströmen und durch Messung sich kontrollieren lassen. Ist aber die Zufuhr und Abflußmenge bei normalem Gefäßapparat gleich, so werden Ödeme nicht auftreten. Das Tier ist dann einem normal von seinem Herzen durchbluteten, hinsichtlich seiner Zirkulation, als annähernd gleich zu betrachten.

Präparation des Frosches.

Nach einem Hautschnitt wie bei der Präparation zur Blutdruckbestimmung wird das Sternum in der Medianlinie gespalten, ebenso die Bauchdecken bis zur Symphyse. Nahe dieser wird je ein auf den Medianschnitt senkrechter Querschnitt durch die Bauchdecke nach den beiden Seiten gemacht, die soweit nach hinten reichen müssen, daß Taschen, in denen das abfließende Blut sich stauen könnte, vermieden werden. Nach Eröffnung des Herzbeutels in allen Richtungen wird wie bei der Präparation des Herzens für den Williamschen Apparat eine Schlinge um den Bulbus Aortae zum Einbinden der Kanüle gelegt. Alsdann faßt man den Ventrikel an der Spitze mit der Pinzette und schneidet ihn mit der Schere in der

Längsrichtung ein, worauf die vorn etwas schräg abgeschliffene, mit Hirudin gefüllte Glaskanüle durch den eröffneten Ventrikel in den Aortenbulbus so eingeführt wird, daß aus ihrer Öffnung die Flüssigkeit gleichmäßig in beide Aorten sich verteilen kann, und in dieser Stellung mit der gelegten Fadenschlinge gut fixiert. Zum Schluß werden die Vorhöfe durch einen Scherenschnitt eröffnet, damit das Venenblut völlig ungehinderten Abfluß hat. Nachdem, eventuell mittelst einer Borste, welche in den Bulbus Aortae eingeführt und hier gedreht ist, die dort befindlichen Septa, welche den Strom behindern können, entfernt sind, wird die Kanüle völlig mit Hirudin gefüllt, und es kann nun der Frosch an den Apparat angesetzt werden, wobei vor allem darauf zu achten ist, daß keine Luftblasen in die Kanüle eindringen.

Zur Durchblutung verwendeten wir anfangs dieselbe Nährflüssigkeit wie zu den Versuchen am isolierten Froschherz. Es zeigte sich jedoch, daß, sei es, weil die Isotonie gegenüber den Geweben doch nicht die gleich vollkommene wie beim Herzen ist, sei es, daß die Gummilösung in ihrer Viskuosität sich doch anders als Blut verhält, bei länger dauernden Versuchen regelmäßig etwas Ödem auftrat. So sahen wir uns denn genötigt, bei diesen Versuchen Blut zu verwenden und bedienten uns dabei des Kalbsblutes, das defibriniert und gut koliert, kurz vor dem Gebrauch in dem bekannten Verhältnis 1 : 2 mit 0,7 proz. Kochsalzlösung verdünnt wurde. Nach nochmaliger sorgfältiger Filtration wurde die gut mit Sauerstoff imprägnierte Blutmischung in die Reservoire gebracht und auch während des Versuchs in diesen durch beständiges Durchleiten kleiner Sauerstoffbläschen stets völlig arterialisiert gehalten.

Nach der Präparation befinden sich die Gefäße des Frosches offenbar stets in einem gewissen, durch die mangelnde Zirkulation bedingten Kontraktionszustand. Man darf daher nicht sofort die oben angegebene volle normale Menge des Blutes in das Gefäßsystem hineinwerfen. Es ist vielmehr nötig, das Metronom zunächst statt 30 nur etwa 15—20 Schläge pro Minute machen zu lassen und diese Frequenz erst nach und nach innerhalb einer Viertelstunde zu steigern, so daß der Blutdruck allmählich die Höhe von ca. 30 mm Hg erlangt. Auf dieser Höhe wird dann während des ganzen Versuches der Druck gehalten, indem man, sobald er infolge vermehrter Stromgeschwindigkeit durch Erweiterung der Gefäße sinkt, die Pulszahl am Metronom steigert, wenn er aber über 30 mm Hg steigt, infolge Verengerung der Gefäße die Pulszahl mittels des Metronoms herabsetzt, so daß das Metronom gewissermaßen die Funktion von Accelerans und Vagus am lebenden Herzen übernimmt. Es muß dabei aber immer darauf geachtet werden, daß die in das Gefäßsystem hineingepumpte Blutmenge auch in der gleichen Zeit wieder abfließt. Wird in dieser Weise verfahren, so läßt sich aus der zur Erhaltung des normalen Blutdruckes nötigen Vermehrung oder Verminderung der Pumpenstöße, da ja das Volumen des einzelnen Pumpenstoßes stets gleich bleibt, die mit der Pulszahl proportional wachsende oder abnehmende Menge des durch die Gefäße getriebenen Flüssigkeitsvolumens bestimmen und so ein Bild von der Erweiterung, resp. Verengerung der Gefäße, d. h. von dem Gesamtgefäßquerschnitt gewinnen, der dann proportional dem in der Zeiteinheit durchgeflossenen Volumen, resp. der Pulszahl sein muß.

Versuche am entherzten Frosch.

Die unter Benutzung der beschriebenen Methode angestellten Versuche ergaben übereinstimmende, nur quantitativ je nach der Größe der angewandten Dosis wechselnde Resultate. Die niedrigste in unseren Versuchen zur Anwendung gebrachte Konzentration von 0,05 Proz. Veronalnatrium-Blutmischung, entsprechend einer Gabe von 0,005 g pro kg Frosch oder 0,05 g pro 100 g Blut des Frosches, dieses gleich ein Zehntel des Tieres gesetzt, ließ keinerlei Wirkung erkennen, obgleich die ersten narkotischen Erscheinungen am Tier sich in einer Aufhebung des Augenreflexes zeigten. Weder Blutdruck, noch das in der Minute ausfließende Volumen änderten sich über die auch bei Normalversuchen auftretenden geringen Schwankungen hinaus. Anders bei Durchblutung mit höher konzentrierten Veronallösungen, wie sie die Versuche, welche durch die beistehende Abbildung in einigen Kurven veranschaulicht sein mögen, wiedergeben.

Am 17. II. 1911 wurde eine männliche Temporaria von 40 g mit einer 0,1 proz. Lösung durchblutet. Bei der normalen Durchblutung war PZ. = 30, D. = 35 mm Hg, MV. = 2,2 ccm. 11 Uhr 06 wurde die Giftlösung eingeschaltet. In den ersten Minuten war darauf keine wesentliche Veränderung zu verzeichnen. Nach 13 Minuten jedoch, also 11 Uhr 19, als das Tier auf Kneifen schwächer reagierte, trat eine Gefäßerschlaffung ein, infolge deren die Pulszahl, wollte man den Blutdruck auf derselben Höhe halten, vermehrt werden mußte, und zwar von 30 auf 37 Pulse. 11 Uhr 25 war die Erschlaffung noch stärker, so daß 50 Pulse notwendig waren. Zugleich stieg MV. auf 3,7 ccm. Nachdem dieses Maximum erreicht war, machte sich in dem Gefäßsystem eine geringe Kontraktion geltend, so daß es 11 Uhr 27 möglich war, PZ. auf 45 ohne Veränderung von D. herabzusetzen. Jedoch 30 Minuten nach der Vergiftung erschlafften wieder die Gefäße ein wenig, so daß PZ. von 45 auf 47,5 erhöht werden mußte. Trotzdem es damit gelang, das Absinken des Blutdrucks zu verhindern, sank das ausfließende Volumen etwas, was auf die Gefahr des Ödems hinwies. Da das Tier immer noch ab und zu spontane Bewegungen machte, die Dosis also offenbar zur Erzielung einer Vollnarkose zu gering war, wurde 11 Uhr 45, 40 Minuten nach der Vergiftung, das normale Blut wieder eingeleitet. Aus Versehen wurde zugleich die Pulszahl noch erhöht, was eine sofortige Blutdrucksteigerung zur Folge hatte. 4 Minuten nach der Entgiftung reagierte das Tier auf Kneifen ganz prompt und machte von da ab lebhafte spontane Bewegungen. 11 Uhr 52 genügten bereits 35 Pulse, 11 Uhr 56, als das Tier spontan atmete, 28 Pulse, um den Blutdruck auf 37 mm Hg. zu halten. Somit war sowohl die Pulszahl als auch das Volumen MV. = 2,0 etwas unter die ursprüngliche Norm gesunken, keineswegs aber so tief, daß wir berechtigt wären, von einer Überkompensierung zu sprechen. Es hatte sich aber innerhalb von 10 Minuten eine völlige Wiederherstellung des alten Zustandes in der Gefäßweite eingestellt.

Bei einem Blutgemisch mit 0,25 Proz. Gehalt an Veronalnatrium, wie es in einem Versuch am 15. II. 1911 (vergl. Abb. IV, Kurve 1) bei einer männ-

lichen Temporaria von 45 g durchgeleitet wurde, gestaltet sich das Bild schon anders. Der Blutdruck hielt, solange mit unvergifteter Lösung durchblutet wurde, von 10 Uhr 25 bis 10 Uhr 40, bei einer Pulszahl pro Minute PZ. = 20 eine durchschnittliche Höhe von D. 32 mm Hg ein, das in der Minute ausfließende Volumen VM. betrug 1,7 bis 1,8 ccm. Zwei Minuten nach dem Einschalten der 0,25 proz. Giftmischung sank der Blutdruck mit einem Schlage so rapid, daß, um ihn auf der ursprünglichen

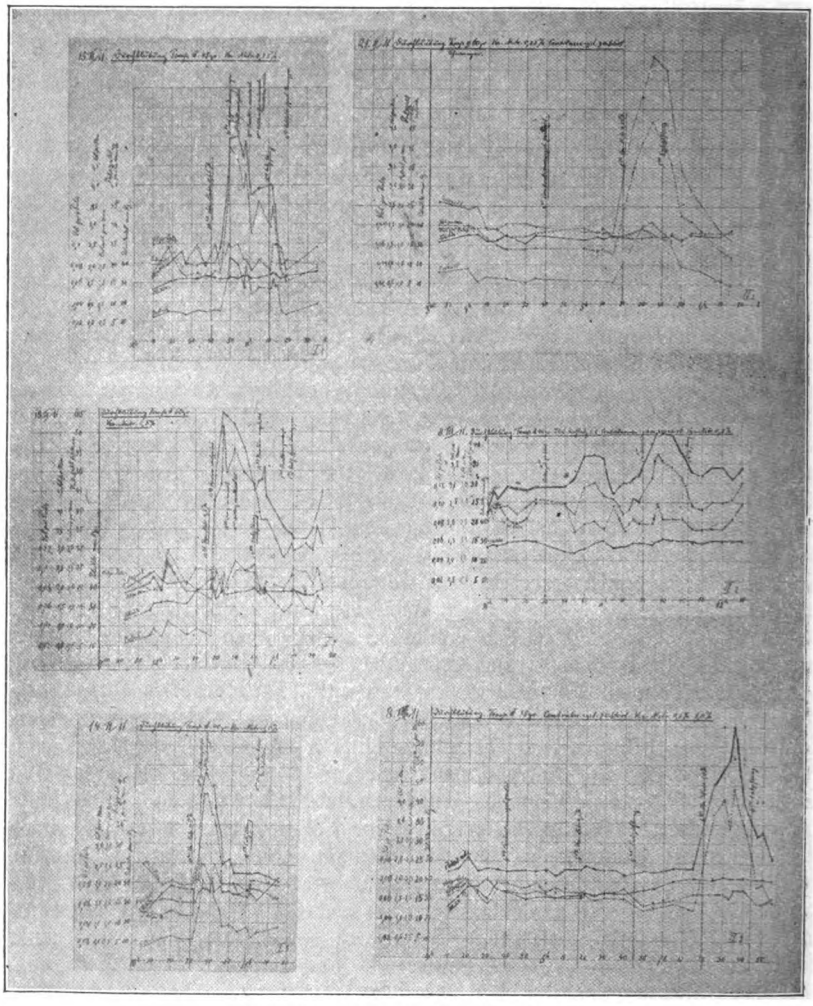


Abbildung IV. Entherzter Frosch.
Kurven, die Wirkung des Veronals auf die Gefäße des Frosches bei erhaltenem (links) und zerstörtem Zentralnervensystem (rechts) zeigend, an der Hand der Pulszahl und des Durchflußvolumens bei gleichem Druck zeigend.

Höhe zu halten, eine Vermehrung der Pulszahl notwendig war, die nach 10 Minuten mehr als das Doppelte der ursprünglichen Zahl betrug, nämlich 52 gegenüber 20. Dementsprechend stieg auch das Volumen pro Minute von 1,8 auf 5,2 ccm und die Arbeitsleistung der Pumpe von 0,75 gm auf 2,25 gm, also um das Dreifache. Dabei machte das Tier noch spontane Bewegungen als Beweis dafür, daß eine tiefe Narkose noch nicht eingetreten war. Während nun das ausfließende Volumen sofort wieder zu sinken begann, mußte die Pulszahl noch 5 Minuten auf derselben Höhe gehalten werden, um den Druck nicht sinken zu lassen. Inzwischen war das Tier so weit narkotisiert, daß die Reflexe verspätet eintraten. Um 11 Uhr zeigten die enorm erschlafften Gefäße das Bestreben, sich wieder zu kontrahieren; der Blutdruck stieg, man mußte also die Pulsfrequenz herabsetzen. 19 Minuten nach Eintritt der Wirkung hielten schon 37 Pulsschläge wieder die ursprüngliche Druckhöhe bei einem Volumen von 2,75 ccm aufrecht. Schon eine geringe Vermehrung der Pulsschläge (auf 40) ließ den Blutdruck höher steigen. Da nach dieser Zeit die Reaktion des Tieres auf Kneifen nur noch eine minimale war, wurde 30 Minuten nach der Vergiftung die normale Blutmischung eingeschaltet. Kaum waren 3 Minuten verflossen, so waren die Verhältnisse wieder so, wie sie vor der Vergiftung bestanden hatten, d. h. 20 Pulsschläge hielten bei einem Volumen pro Minute von 1,9 ccm die alte Druckhöhe von 32 mm Hg fest. Die Arbeit der Pumpe betrug wieder wie ursprünglich 0,75 gm in der Minute.

Im Prinzip dasselbe Resultat ergaben die Versuche mit höherem Veronalkonzentrationen. Am 15. II. 1911 (vgl. Abb. IV Kurve 2) wurde eine männliche Temporaria von 50 g Gewicht zuerst mit normaler Blutmischung durchblutet. 12 Uhr 20 PZ. = 19,5, VM = 1,8 ccm, D. = ca. 38 mm. Dazu war seitens der Pumpe eine Arbeitsleistung A = ca. 0,9 gm pro Minute nötig. 12 Uhr 25 wurde eine 0,5 proz. Veronalnatriumblutmischung eingeschaltet. 12 Uhr 29 ist PZ. = 42,5 nötig, um D. = 38 mm zu halten. Das Tier zeigte schon die ersten narkotischen Erscheinungen in Form verspäteter Reaktion auf Kneifen. 12 Uhr 34 war die Höhe der Gefäßerschlaffung erreicht: PZ. = 65 nötig, also mehr als das Dreifache der ursprünglichen, VM. = 6,2 ccm, somit ebenfalls mehr als das Dreifache des früheren. Dabei war A. der Pumpe von 2,3 gm nötig. Wiederum konnte nach diesem Maximum die Pulszahl reduziert werden; 12 Uhr 40, also 15 Minuten nach Einschalten der Giftlösung, genügen schon 62 Pulse, den Druck bei MV. = 5,5 ccm hoch zu erhalten. Jetzt war das Tier völlig reaktionslos. Trotzdem war nach weiteren 10 Minuten 12 Uhr 50 bei Pz. = 45 und MV. = 4,7 ccm der Druck auf 40 mm Hg zu halten. Nach der 12 Uhr 50 eingeleiteten Entgiftung sank das Volumen rasch, während die Pulszahl noch einmal um 5 Pulse gesteigert werden mußte. 12 Uhr 52 zeigte das Tier schon wieder Andeutung von Reaktion auf Kneifen, 1 Uhr 5 reagierte es prompt und bewegte sich 1 Uhr 9, also 20 Minuten nach der Entgiftung, spontan und sehr lebhaft. Damit genügten auch schon 32 Pulse zu einer Druckhöhe von 38 mm, und es war MV. = 3,0 ccm. Eine weitere Verminderung der Pulszahl war in der Folge nicht mehr möglich, da offenbar das Tier durch die Vergiftung schwer geschädigt war. Es entspricht das durchaus dem Befund bei der Blutdruckbestimmung, wo bei einer Gabe von 0,5 g pro kg Körpergewicht

in die Vene, d. h. 0,5 Proz. ins Blut (dieses = $^1/_{10}$ Körpergewicht) trotz völligen Schwindens der Narkose, eine Restitution des Blutdrucks nicht mehr eintrat.

Dieselben Wirkungen zeigte ein Durchblutungsversuch an einer 40 g schweren männlichen Temporaria am 14. II. 1911 mit einer 1 proz. Veronalnatrium-Blutmischung (vgl. Abb. IV Kurve 3). Es war normal D. = 36 mm Hg; PZ. = 15, MV. = 1,3 ccm und A. = 0,6 gm. 10 Uhr 30 wurde die 1 proz. Giftlösung zugeleitet. Schon 10 Uhr 35 war der Höhepunkt der Gefäßerschlaffung erreicht, welche 2 Minuten lang anhielt. Es betrug in diesem Stadium Pz. = 48, also wiederum mehr als dreimal so viel wie ursprünglich notwendig war, um D. = 36 mm festzuhalten. Dabei betrug MV = 4,3 ccm gegenüber 1,3 normal, und es war A. = 2,1 gm. Die Reaktion des Tieres war dabei minimal, die Narkose also tief. 10 Uhr 37 mußte, um eine Blutdrucksteigerung zu verhindern, die Pulszahl reduziert werden, so daß 10 Uhr 40 Pz = 45, 10 Uhr 45 auf 25 herabgesetzt wurde und dabei MV = 2,0 ccm sank, bei A. = 0,9 gm. 10 Uhr 52 genügte schon PZ. = 22,5 Pulse zur Einstellung der Druckhöhe, 10 Uhr 58 wurde wieder die Normallösung eingeschaltet, welche mit PZ. = 22,5, MV. = 1,6 ccm bei A. = 0,75 gm den Druck auf einer Höhe von 32 mm Hg hielt. Auch in diesem Falle war also eine völlige Wiederherstellung der Verhältnisse, wie sie vor der Vergiftung bestanden hatten, nicht mehr möglich gewesen. Allerdings war hier auch eine Erholung von der Narkose nicht mehr eingetreten.

Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich somit übereinstimmend folgendes:

1. Bei Durchblutung mit einer Veronalnatriumblutmischung wächst die Durchflußgeschwindigkeit, d. h. es erweitern sich die Gefäße bereits, wenn dieselbe in 100 ccm = 0,1 g, d. h. 0,1 Proz. Veronal enthält.

2. Bei solchen wirksamen Gaben erschlafft mit dem Eintritt der narkotischen Erscheinungen das Gefäßsystem innerhalb weniger Minuten sehr stark, so daß eine bedeutende Steigerung der Zahl der Pumpenpulsstöße notwendig wird, wenn der Blutdruck auf der ursprünglichen Höhe gehalten werden soll.

3. Diese Pulsbeschleunigung betrug bei unseren Versuchen bei einer Konzentration von 0,1 Proz. 66,6 Proz.,

„	„	0,25	„	160	„
„	„	0,5	„	220	„
„	„	1,0	„	220	„

4. Infolge von Gefäßerschlaffung steigt auch das in der Minute das Tier durchströmende Blutvolumen und zwar

bei	0,1	Proz.	um	97	Proz.,
„	0,25	„	„	171	„
„	0,5	„	„	226	„
„	1,0	„	„	250	„

Die zwischen diesen und den vorangehenden prozentigen Werten bestehenden Differenzen beruhen vermutlich auf kleinen Unregelmäßigkeiten des Abflusses, welche sich nicht völlig beseitigen lassen.

5. Auf die anfängliche hochgradige Erschlaffung der Gefäße folgt eine Verengerung derselben, welche prozentual um so größer ist, je stärker, entsprechend der angewandten Veronaldosis die Erschlaffung war. Es dürfte dies auf Kompression durch Transsudat beruhen (vergl. Thl. III p. 301 u. 306).

6. Bei niedrigen Konzentrationen tritt nach der Entgiftung eine völlige Wiederherstellung der ursprünglichen Verhältnisse ein, bei hohen Konzentrationen (über 0,25 Proz.) verharren die Gefäße in einem gewissen Zustand der Erschlaffung, der wohl von der Narkose des Zentrums abhängt, wie wir später sehen werden.

Ein Vergleich der eben zusammengestellten Resultate mit dem am isolierten Herzen gewonnenen lehrt, daß die Wirkung des Veronals auf den Zirkulationsapparat in den Konzentrationen, die normalerweise zur Wirkung gelangen, ausschließlich das Gefäßsystem betrifft und zwar derart, daß schon kleine Gaben eine ausgesprochene, große Gaben eine ganz außerordentlich hochgradige Erschlaffung der Gefäße herbeiführen. Es kann nun eine solche allgemeine Erschlaffung der Gefäße auf Lähmung des Gefäßnervenzentrums beruhen, oder aber auch ihren Grund in einer peripheren Beeinflußung des Gefäßapparates selbst, der in ihrer Wand gelegenen Muskeln, eventuell der Nervenendapparate in denselben haben, und so entstand die weitere Frage, welches dieser beiden Gebiete es sei, das durch das Veronal getroffen wird. Ob der gesamte Effekt auf einer Lähmung nur des Gefäßnervenzentrums beruht, oder ob periphere Wirkungen auf die in der Gefäßwand liegenden Teile mit in Frage kommen und in welchem Umfang. Zur Beantwortung dieser Frage wurden weitere Versuche angestellt, bei denen in derselben Weise die Zirkulation am entherzten Frosche untersucht wurde wie in den vorhergehenden. Nach Feststellung der Veronalwirkung bei normal erhaltenem Zentralnervensystem aber wurde hier der Versuch nach Zerstörung desselben wiederholt. Betraf die Wirkung des Veronals das Gefäßnervenzentrum allein, so konnte nach Zerstörung des gesamten Zentralnervensystems eine Erschlaffung der Gefäße auf Veronal nicht mehr eintreten. Wirkte das Veronal dahingegen auch auf Teile außerhalb des Zentralnervensystems, z. B. direkt auf die Gefäßwand ein, so konnte auch an den ihres Tonus vom Zentrum aus beraubten Gefäßen noch eine weitere Erschlaffung durch das Veronal bewirkt werden und sich eventuell nachweisen lassen. Es war dann möglich,

einen Einblick zu gewinnen, inwieweit der Gesamteffekt von der zentralen Lähmung, inwieweit von einer Beeinflußung peripherer Apparate abhängt.

Unsere Versuche wurden in der Weise ausgeführt, daß die Tiere zuerst mit normaler Blutmischung durchblutet und dabei die verschiedenen, den Querschnitt des Gefäßsystems charakterisierenden Werte verzeichnet wurden. Alsdann wurde den Tieren mit einer heißen Nadel das Zentralnervensystem ausgebohrt und zunächst wiederum normal durchblutet. In den ersten Versuchen wurde sofort mit derselben Pulszahl und demselben Volumen wie vor der Zerstörung des Zentralnervensystems gearbeitet. Da jedoch offenbar infolge der Operation, die Gefäße sich zunächst noch in einem Kontraktionszustand befinden, trat regelmäßig Oedem auf. Als jedoch die Tiere dann einige Zeit nach der Operation in Ruhe liegen gelassen worden waren und dann mit kleiner Pulszahl begonnen wurde, ließ sich das Oedem stets vermeiden. Es zeigte sich, daß auch nach der Zerstörung des Zentralnervensystems eine der ursprünglichen annähernd gleiche Pulszahl den ursprünglichen Druck zu halten imstande war; nur mußte oft längere Zeit gewartet werden, bis dieser erreicht wurde, eventuell auch die zu hoch eingestellte Pulszahl wieder vermindert werden. Es handelt sich hier wohl um eine vom Zentrum unabhängige Regulierung des Sympathicus. Waren dann wieder konstante Werte erreicht, so wurde in derselben Weise wie in den Versuchen mit erhaltenem Zentralnervensystem verfahren.

In zwei Versuchen wurde sowohl mit als ohne Zentralnervensystem vergiftet.

Um sicher zu gehen, daß in jedem Fall das Zentralnervensystem wirklich ganz zerstört war, wurde nach Schluß des Versuchs regelmäßig der Rückenmarkskanal und der Schädel geöffnet. Die Zerstörung war, wie sich zeigte, jedesmal eine vollständige gewesen. Um diese Versuche mit den vorhergehenden vergleichen zu können, wurden wieder dieselben Konzentrationen von Veronal angewandt.

Bei dem schon oben genannten Versuch vom 24. Februar 1911 mit einer 0,05 prozentigen Veronalblutmischung wurde, nachdem die Durchblutung mit dem erhaltenen Zentralnervensystem keine Wirkung hatte erkennen lassen, das Zentralnervensystem zerstört und aufs neue mit einer gleich konzentrierten Lösung durchblutet, auch diesmal ohne Erfolg.

Man ist daher berechtigt, diese Konzentration als überhaupt auf das Gefäßsystem unwirksam zu betrachten.

Als ebenso unwirksam auf das des Nervenzentrums beraubte

Gefäßsystem beim Frosch erwies sich eine Konzentration von 0,1 Proz. (vgl. Abbildg. IV, Kurve 6, 4 h 40). Vergleicht man damit die oben beschriebenen Versuche, so ist dies besonders bemerkenswert, da bei erhaltenem Zentralnervensystem die Erschlaffung der Gefäße durch Veronal in 0,1 prozentiger Konzentration bereits eine Erhöhung der Pulszahl um 66 Proz. des Volumens in der Minute von 97 Proz. verlangt hatte, wenn der Blutdruck gleichbleiben sollte; mithin dort eine geringe Erschlaffung auftrat, die hier nicht zu konstatieren war, was darauf deuten könnte, daß bei dieser Konzentration die Wirkung lediglich von der zentralen Lähmung abhängt, und eine Beteiligung peripherer Apparate zunächst noch nicht mit in Frage kommt.

Eine sichere Wirkung des Veronals auf die Zirkulation des Frosches ohne Zentralnervensystem wurde bei einer Durchströmung mit einer 0,25 prozentigen Giftlösung erzielt, wie sie Abbldg. IV Kurve 4 zeigt, bei welcher Pz. um 250 Proz., V. um 270 Proz. gegen die Norm steigt und das folgende Protokoll eines am 7. III. 11 angestellten Versuches mit geringerem Erfolg veranschaulicht.

Es wurde zu dem Versuch am 7. III. 1911 eine männliche 40 g schwere Temporaria verwendet, bei welcher nach der Zerstörung des Zentralnervensystems zur Erhaltung von D. = 30—35 mm Hg. PZ. = 21—24 nötig war. In einer Konzentration von 0,1 Proz. war Veronalnatrium ohne Wirkung geblieben. Nachdem daraufhin wieder 30 Minuten lang eine unvergiftete Blutmischung eingeleitet worden war, wurde 6 Uhr 10 mit einer 0,25 proz. Lösung vergiftet. Schon 6 Uhr 15 mußte PZ. von 21,5 auf 28 erhöht werden, während MV. von 1,25 auf 1,9 ccm stieg. 15 Minuten nach Beginn der Vergiftung betrug PZ. = 30, war also gegenüber der Norm um 39,5 Proz. vermehrt. Das MV. erreichte sein Maximum erst nach 25 Minuten mit 2,0 ccm, also einer Steigerung um 60 Proz. Während MV. sich auf dieser Höhe hielt, konnte in der Folge die PZ. von 30 auf 29 vermindert werden, ohne daß der Blutdruck sank. Nachdem die Giftlösung 30 Minuten lang eingewirkt hatte, wurde wieder normale Blutmischung eingeführt. 10 Minuten später hielt PZ. = 22,5 mit MV. = 1,65 den Druck fest. Nach 25 Minuten waren die ursprünglichen Werte wieder erreicht.

Der folgende Versuch ist der einzige, der an einer weiblichen Temporaria ausgeführt wurde. Dieselbe wog 60 g und war laichig. Vielleicht beruht auf einer damit verbundenen Schlaffheit der Gefäße der starke Ausschlag nach Einführung des Veronals. Bei dem Tier war 4 Uhr 40 das Zentralnervensystem zerstört worden und durch allmähliches Steigern der Pulszahl auf 18 Pulse, der Blutdruck auf 35 mm gebracht worden. Das MV. betrug 1,25 ccm. 5 Uhr 20 wurde die 0,25 proz. Veronalnatriumlösung eingeschaltet. 5 Uhr 25 konnte nur PZ. = 46 den Blutdruck auf der Höhe von 34 mm halten; 5 Uhr 30 bedurfte es dazu schon PZ. = 53. Das Maximum der Erschlaffung war 5 Uhr 35, also nach 15 Minuten erreicht. PZ. = 69,5, MV. = 4,65 ccm. Es war also eine Vermehrung der Pulszahl gegenüber der Norm um rund 250 Proz. nötig gewesen, eine Steigerung

des Volumens um 270 Proz. 5 Uhr 40 wurde normale Blutmischung zugeführt, 5 Uhr 42 konnte die Pulszahl auf 60, 5 Uhr 45 auf 48,5 vermindert werden. 5 Uhr 50 flossen 2,25 ccm bei einer Pulsfrequenz von 34,5 aus. 6 Uhr 10 waren die Verhältnisse wieder denen vor der Vergiftung gleich.

Wieder an einer männlichen Temporaria wurde am 8. III. 1911 (vgl. Abb. IV Kurve 5) ein Versuch angestellt mit einer Konzentration von 0,5 proz. Veronalnatrium. Vor der Zerstörung des Zentralnervensystems war D. = 30 mm Hg. Auf dieser Höhe verharrte er bei PZ. = 28—29 und MV. = 2,5 ccm. Nach der Zerstörung des Zentralnervensystems sank bei gleicher Pulszahl der Blutdruck sowie das Volumen. Infolgedessen war es vorübergehend notwendig, die Pulszahl ziemlich erheblich, nämlich von 29 auf 37 zu steigern, wenn der ursprüngliche Blutdruck bestehen sollte. Nach 40 Minuten jedoch konnte sie wieder auf nahezu die ursprüngliche Frequenz erniedrigt werden. Bei Einleitung der Veronallösung war D = 29 mm Hg, PZ. = 32, MV. = 2,5 ccm. Nach 7 Minuten war schon das Maximum der Gefäßerweiterung eingetreten, infolgedessen wurde bei D. = 30 mm Hg, wurde PZ. = 43, d. h. eine Steigerung um 34½ Proz. notwendig. Zugleich war auch das MV. mit 3,75 ccm auf dem Maximum angelangt, was eine Durchflußvermehrung um 50 Proz. bedeutete. Auch hier trat auf diese maximale Erweiterung eine Tendenz zur Verengerung der Gefäße auf. Dies machte sich dadurch geltend, daß 20 Minuten nach der Vergiftung bei PZ. = 37,5 MV. = 3,1 ccm den Druck auf 30 mm hielten. Nach einer 23 Minuten dauernden Vergiftung wurde wieder die Normallösung eingeschaltet, welche so rasch entgiftete, daß nach 2 Minuten bereits PZ. = 32,5, nach 22 Minuten PZ. = 31 mit MV. = 2,6 ccm den Blutdruck auf 30 mm hielten.

Als höchste Konzentration wurde eine 1 proz. Lösung verwendet. Der Frosch, an welchem am 6. III. 1911 der betreffende Versuch angestellt wurde, wog 45 g. Er hatte D. = 36 mm Hg bei Pz. = 19 und MV. = 1,10 ccm. Nach Zerstörung des Zentralnervensystems änderten sich diese Werte nur vorübergehend in der Weise, daß zur Erhaltung desselben eine höhere Pulsfrequenz nötig war. 25 Minuten nach der Zerstörung war bei PZ. = 18, MV. = 0,8 ccm, D. = 37 mm. Nun wurde vergiftet und zwar mit einer 1 proz. Veronalnatriumblutmischung. Nach 5 Minuten mußte die Pulszahl um 4 Pulse, nach 10 Minuten um weitere 2 Pulse gesteigert werden, wobei das Maximum nach 15 Minuten mit PZ. = 28, also einer Steigerung um 57 Proz. erreicht wurde. Dementsprechend stieg auch das MV. von 0,8 auf 1,4 ccm, also um 72½ Proz. Wiederum konnte nach dieser Höchststeigerung bei gleichbleibendem Blutdruck die Pulszahl vermindert werden, so daß 30 Minuten nach Einleitung der Giftlösung bei PZ. = 25 und MV. = 1,3 ccm der Druck sich hielt. Nach 35 Minuten wurde entgiftet, und 15 Minuten später genügten für D. = 36,5 mm, PZ. = 20 und MV. = 0,9 ccm.

In Beziehung auf die Zahlenwerte stimmt mit diesem Versuch ein anderer nicht ganz überein. Einem Tier, das auf 0,1 Proz. nach Zerstörung des Zentralnervensystems nicht reagiert hatte, wurde eine Stunde später aufs neue und zwar mit einer 1 proz. Lösung durchblutet (vgl. Abb. IV. Kurve 6). Die dabei nötige Höchststeigerung betrug 161 Proz. für die

Pulszahl, 238 Proz. für das Volumen. Es ist schwer zu sagen, worauf dieser verschiedene Effekt beruht, ob auf einer verstärkten Wirkung nach der vorherigen Vergiftung, ob auf einer größeren Empfänglichkeit des nur 35 g schweren, minder kräftigen Tiers im Gegensatz zu dem 45 g wiegenden muskulösen vorerwähnten.

Jedenfalls geht aus den mitgeteilten Versuchen hervor, daß nach Zerstörung des gesamten Zentralnervensystems, also auch der zentralen Gefäßnervenapparate eine Wirkung des Veronals auf die Gefäße noch vorhanden ist, welche aber geringer zu sein scheint, als bei erhaltenem Gefäßnervenzentrum.

Wenn wir uns die prozentualen Werte vergegenwärtigen, die sich hinsichtlich der maximalen Vermehrung von Pulszahl und Volumen pro Minute in den von uns dargestellten Versuchen ergeben haben, und dabei die gelegentlich höhere Werte ergebenden Versuche nach zerstörtem Nervensystem als nicht ins Bild passend und deshalb möglicherweise unzutreffend und unsicher zunächst ausschalten. (Diese Werte sind in Klammern beigefügt), so ergiebt sich:

1. bei einer Konzentration von 0,1 Proz.
   das Maximum der Pulsbeschleunigung bei erhaltenem Gefäßnervenzentrum 66,6 Proz.,
   bei zerstörtem Gefäßnervenzentrum 0,0 Proz. (Vers. 17. III. 11 Pbeschl. 76 Proz).

   Das Maximum des Volumens pro Minute
   bei erh. Gefäßnervenzentrum 97 Proz.,
   bei zerst. Gefäßnervenzentrum 0 Proz. (Vers. 17. III. 11., 62 Proz.)

2. bei einer Konz. von 0,25 Proz.,
   D. M. d. Pulsbeschl.
   bei erh. Gefn.-zentr. 160 Proz.,
   bei zerst. Gefn.-Zentr. 39,5 Proz., (250 Proz.)
   D. M d. Volumens
   bei erh. Gefn.-Zentr. 171 Proz.,
   bei zerst. Gefn.-Zentr. 60 Proz., (270 Proz.)

3. bei einer Konz. v. 0,5 Proz. (Es wurde hier nur 1 Versuch angestellt.)
   D. M. d. Pulsbeschl.
   bei erh. Gefn.-Zent. 220 Proz.
   bei zerst. Gefn.-Zentr. 34 Proz.
   D. M. d. Volumens
   bei erh. Gefn.-Zentr. 226 Proz.,
   bei zerst. Gefn.-Zentr. 50 Proz.

4. bei einer Konz. von 1,0 Proz.
D. M. d. Pulsbeschl. b. erh. Gefn.-Zentr. 220 Proz.,
„ „ „ „ b. zerst. Gefn.-Zentr. 57 1/2 Proz. (161 Proz.)
D. M. d. Volumens
bei erh. Gefn.-Zentr. 250 Proz.,
bei zerst. Gefn.-Zentr. 72 1/2 Proz. (238 Proz.).

Zwar läßt sich das Verhältnis, in welchem am Gesamteffekt des Veronals auf den Zirkulationsapparat die zentrale und periphere Wirkung beteiligt sind, aus unseren Versuchen nicht in gesicherter Weise zahlenmäßig fixieren, aber soviel ist sicher, daß der Effekt bei zerstörtem Gefäßnervenzentrum stets ein erheblicher ist. Daraus folgt einerseits, daß das Veronal eine Erschlaffung der Gefäße offenbar unabhängig vom Gefäßnervenzentrum hervorruft; ob diese stärker oder schwächer als bei erhaltenem Gefäßnervenzentrum ist, läßt sich mit Sicherheit auf Grund unserer Versuchsergebnisse noch nicht entscheiden. Sichergestellt aber ist, daß das Veronal auch auf periphere Apparate direkt einwirkt, sei es auf die Muskeln oder Nervenenden in der Gefäßwand, sei es auf das sympathische Nervensystem oder auf die Kapillaren und hierdurch unabhängig von der zentralen Wirkung, eine Gefäßerweiterung peripher hervorruft.

Abgesehen von der Intensität der Wirkung ist zwischen dem Verlauf der Vergiftung bei Fröschen mit erhaltenem Zentralnervensystem oder mit zerstörtem kein Unterschied zu bemerken, abgesehen davon, daß bei den letzteren durch Entgiftung bei jeder Konzentration eine Restitution der Verhältnisse vor der Entgiftung erfolgt, während wir in den Versuchen mit intaktem Zentralnervensystem bei Konzentration über 0,25 Proz. eine solche nicht mehr erhalten konnten. Man ist daher wohl berechtigt, die bei den betreffenden Tieren fortdauernde Gefäßerschlaffung auf eine nicht so schnell erfolgende Restitution des Gefäßnervenzentrums zurückzuführen, während aus den peripheren Apparaten wie beim Herzen eine Auswaschung des Giftes sogleich erfolgt. Es mag das vielleicht auch mit dem Teilungskoefficient zusammenhängen, welcher das Veronal im Zentralnervensystem länger haften läßt.

Fassen wir zum Schluß die Resultate aus unseren Versuchen am Frosch über die Beeinflussung seiner Zirkulation durch das Veronal zusammen, so ergibt sich:

1. Bei intravenöser Injektion von Veronalnatrium sinkt der Blutdruck bei Fröschen und zwar tritt bis zu einer Dosis von 0,2 g Veronalnatrium per kg Körpergewicht Erholung, d. h. Wiederanstieg

des Blutdruckes ein, bei höheren Gaben bleibt die Blutdrucksenkung bestehen.

2. Das isolierte Froschherz zeigt bei einem Gehalt der Nährflüssigkeit an Veronalnatrium bis zu 0,3 Proz. keine Wirkungen. Die auf das isolierte Froschherz eben wirksame Konzentration liegt zwischen 0,4 und 0,5 Proz. Akute Schädigung des Herzens tritt erst bei Konzentration über 1 Proz. ein.

3. Bei der künstlichen Durchblutung des Frosches mit intaktem Zentralnervensystem tritt bei einem Gehalt der Durchblutungsflüssigkeit an Veronalnatrium von 0,05 Proz. keine Wirkung auf. Die eben wirksame Konzentration ist 0,1 Proz.

Die Wirkung besteht in einer Gefäßerweiterung, die sich durch Blutdrucksenkung beim entherzten, künstlich durchbluteten Frosch zeigt und durch Steigerung der Pulsfrequenz an der Pumpe in einer diese Senkung kompensierenden Vermehrung des in das Tier gepumpten und aus den Venen ausfließenden Blutvolumens kundgibt.

Bis zu einer Konzentration von 0,25 Proz. kann durch nachfolgende Durchblutung mit Normalblut das ursprüngliche Stromverhältnis wieder hergestellt werden, bei höheren Konzentrationen bleibt ein gewisser Grad von Gefäßerweiterungen bestehen.

4. Bei der künstlichen Durchblutung nach Zerstörung des Zentralnervensystems tritt gleichfalls eine Erschlaffung der Gefäße ein, welche eine der Veronalkonzentration entsprechende Vermehrung der Blutzufuhr nötig macht, wenn der Blutdruck auf gleicher Höhe bleiben soll. Über den Ausschlag in diesem Fall gegenüber den bei erhaltenem Nervensystem lassen die Versuche ein gesichertes Urteil noch nicht zu. Wiederherstellung des Zustandes vor der Vergiftung ist hier aber bei jeder Konzentration möglich.

XVIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut zu Tübingen.

3. Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals.

Teil III.

Die Eigenart der Veronalwirkung, eine Folge seiner spezifisch peripheren Lähmungswirkung auf die Gefäßwand.

Von

Prof. Dr. C. Jacobj.

Im zweiten Teile dieser Untersuchungen sind die Wirkungen des Veronals auf den Zirkulationsapparat des Frosches durch systematische Versuchsreihen im wesentlichen klargestellt worden. Es hat sich dabei ergeben, daß bei wirksamen Veronalgaben, welche intravenös bei 0,2 g pro Kg Körpergewicht beginnen, der Blutdruck eine auffallende Senkung erleidet, daß dieses Absinken des Druckes nicht durch Schädigung des Herzens bedingt ist, sondern durch Veränderungen am Gefäßapparat veranlaßt wird und sowohl auf eine Beeinflussung des Gefäßnervenzentrums als auch auf eine direkte Wirkung auf die Gefäßwand, resp. peripher gelegene nervöse Teile zurückgeführt werden muß. Es war zunächst nicht möglich, entsprechende Versuchsreihen wie am Frosch auch am Warmblüter auszuführen, doch steht zu hoffen, daß wir mit Hilfe des neuen, völlig umgebauten Hämatisators bald hierzu Gelegenheit haben werden. Auch ohne solche systematischen Versuche am künstlich durchbluteten Warmblüter ist man aber auch jetzt schon in der Lage, auf Grund der obigen Erfahrungen am Kaltblüter an der Hand des einfachen Blutdruckversuches zu zeigen, daß die Wirkungen des Veronals auf den Zirkulationsapparat desselben in analoger Weise sich gestalten wie beim Kaltblüter, ja daß die periphere Gefäßerschlaffung beim Warmblüter in noch typischerer Weise hervortritt, als wir sie zunächst am Frosch nachzuweisen in der Lage waren.

Schon die allgemeinen Erscheinungen, welche wir nach größeren Veronalgaben am Warmblüter auftreten sahen, der Temperatursturz, die Krämpfe, die Pulsbeschleunigung usw., konnten sehr wohl als Folge tiefgreifender Zirkulationsstörungen aufgefaßt werden, und ebenso deuteten die Sektionsbefunde an den unter Veronalwirkung verendeten Tieren auf solche hin. Es sei erinnert an die pralle Füllung des venösen Systems vom rechten Herzen bis zu den Kapillaren, an die Hyperämie, besonders des Darms, die hypostatischen Pneumonien, die als etwas geradezu Charakteristisches für die Veronalvergiftung hervortraten. Alles dies wies darauf hin, daß eine Ansammlung des Blutes in den Venen und der Lunge offenbar infolge einer Erschlaffung der Gefäße bei an sich nicht direkt beschädigtem Herzen durch das Veronal bewirkt wird.

Betrachtet man jetzt aber, nachdem durch die Versuche am Frosch ein klarerer Einblick in das Verhalten der Zirkulation erzielt worden ist, und unter Berücksichtigung aller sonst bisher gewonnenen Gesichtspunkte den sehr instruktiven Versuch, welchen ich im Verlauf der ersten Untersuchungen bereits am 20. Febr. 1908 mit Herrn Dr. Gröber anstellte, um mich über die Zirkulationsverhältnisse bei der Veronalvergiftung zu orientieren, und welcher sich l. c.[1]) ausführlich im Protokoll wiedergegeben findet, so bestätigt dieser Versuch in vollstem Umfange die schon damals von mir gehegte Vermutung, daß das Charakteristische der Veronalwirkung in einer spezifisch eigenartigen Gefäßlähmung zu sehen ist.

Es geht aus diesem Versuch ganz unzweideutig hervor, daß für eine Erklärung der nach Veronal auftretenden Blutdrucksenkung die Lähmung des Gefäßnervenzentrums wenn überhaupt, so erst sehr spät in Betracht kommt, und zwar zu einer Zeit, in welcher das Atemzentrum schon eine so weitgehende Schädigung erfahren hat, daß spontane Atmung nicht mehr erfolgt, mithin ohne künstliche Atmung der Tod eintreten würde.

Das von Dr. Gröber wiedergegebene Versuchsprotokoll ergibt folgendes: Schon 1 Uhr 22, also eine Stunde nach der Einführung der tödlichen Grenzdosis von 0,35 g Veronal pro Kg per os mittels Sonde, welche um 12 Uhr 20 erfolgt war, finden wir den Blutdruck bei der Katze, die als Versuchstier diente, von normal 190—200 mm Hg, um 12 Uhr 50 auf 133—134 mm Hg und um 1 Uhr 27 auf 110 mm Hg, also auf die Hälfte herabgesetzt. Die Pulszahl war von normal 160 auf 132 um 12 Uhr 50 gefallen. Gleichzeitig bei

1) Biochemische Zeitschrift Bd. 31, Heft 1 u. 2.

sehr verminderter Atmung (18 Atemzüge pro Min.) traten schon jetzt Krämpfe auf. Der Blutdruck stieg jedoch 1 Uhr 33 sofort, als nun Erstickung eingeleitet wurde, und blieb solange diese dauerte auf 178 mm, sank mit Freigeben der Atmung auf 115, ließ sich aber durch sensible Reizung (Kneifen) wieder auf 127 steigern; ein Beweis, daß das Gefäßnervenzentrum zu dieser Zeit noch seine Erregbarkeit besaß. Der eigenartige Temperaturabsturz war schon 1 Uhr 15 vorhanden, da die Temperatur von 39,1° auf 34,2° und 1 Uhr 50 auf 33,5° sank. Der Blutdruck fiel dann aber weiter, so daß er um 3 Uhr nur noch 92 mm betrug, und es trat nun ein eigenartiges periodisches Schwanken des Blutdrucks ein, die sog. Traube-Heringschen Wellen. Die Atmung wurde gleichzeitig immer flacher und langsamer, sie betrug um 4 Uhr 6 Atemzüge pro Minute, während der Puls 80 Schläge pro Minute zeigte. Abschluß der Luftzufuhr, d. h. Erstickung um 4 Uhr 17 bedingte jetzt keine Steigerung des Blutdrucks mehr, und man könnte wohl denken, die Erregbarkeit des Gefäßnervenzentrums sei jetzt durch die vom Veronal bewirkte zentrale narkotische Lähmung erloschen. Das ist aber keineswegs der Fall, denn selbst eine Stunde später, 5 Uhr 24 ließ sich durch Erstickung sehr wohl noch der Blutdruck von 78 mm Hg auf 195 mm Hg, also auf die volle normale Höhe wieder hinaufbringen, und sank darauf auch wieder auf 79,8 mm ab, als die Atmung freigegeben wurde. Der Grund, daß diese tiefe Blutdrucksenkung um 4 Uhr 17 durch Erstickung zu heben nicht gelang, ist offenbar nur darin zu sehen, daß sich infolge Erschlaffung der Gefäße die Hauptmasse des Blutes in den Venen angesammelt hatte, so daß zunächst dem Herzen nicht das genügende Blut zur Füllung der Arterien unter Steigerung des Blutdrucks zur Verfügung stand, selbst dann nicht, wenn diese auf eine an sich voll wirksame Erregung des Gefäßzentrums hin sich kontrahierend ihr Lumen verengerten. Da ich schon damals die Vermutung hegte, daß eine solche dem Arsen ähnliche Wirkung auf die Gefäßwand vorliegen könne, so machte ich nun zweimal hintereinander 4 Uhr 53 und 4 Uhr 54 Kompression der Bauchaorta und mit ihr zugleich der gesamten Bauchorgane, um dem Herzen Blut zuzudrängen und den Abfluß aus den Arterien etwas zu beschränken. Hierauf stieg 4 Uhr 53 der Blutdruck zunächst von 81 mm auf 134 mm Hg und nach Wiederholung der Kompression um 4 Uhr 54 auf 179 mm Hg, also fast auf die Norm an, um dann später allerdings wieder auf 77 mm zu sinken. Höchst interessant ist es nun aber, daß nach dieser temporären Verbesserung der Zirkulation 4 Uhr 54 auch die Atmung, welche ausgesetzt hatte, wieder spontan einsetzte und mit ihr der Blut-

druck von selbst sich auf 141—147 mm für einige Zeit hob, um dann allerdings wie erwähnt allmählich wieder zu sinken. Das erste, scheinbar von der Narkose abhängige Aussetzen der Atmung 4 Uhr 52 war also offenbar vor allem durch die Schädigung der Zirkulation veranlaßt, und beruhte nicht auf einer narkotischen Lähmung des Atemzentrums durch das Veronal. Es zeigte sich sodann, daß auch ohne Aortenkompression durch bloßen Druck auf die Bauchhöhle in der Gegend der Blase, wo die Aorta nicht komprimiert wird, zunächst noch der Blutdruck hoch gehalten werden konnte. Nachdem das Blut aus den Gefäßen der Bauchhöhle nun dem Herzen zugedrängt war, bedingt die bloße Kompression der Bauchaorta keine wesentliche weitere Steigerung des Blutdrucks mehr, offenbar deshalb, weil bei der starken Erweiterung aller Gefäßgebiete der Ausschluß des von der Bauchaorta versorgten Gebietes zu keiner so wesentlichen Verminderung des Abflusses aus dem Arteriensystem führte. Ja bei Erwärmen des Tieres durch eine Glühlampe 5 Uhr 15 sank mit der die Gefäßmuskeln jetzt zu noch stärkerer Erschlaffung bringenden Wärmewirkung auf die Hautgefäße der Druck so stark ab, daß er 5 Uhr 23 nur noch 78 mm betrug. Dennoch konnte durch eine nun eingeleitete Erstickung um 5 Uhr 24, da offenbar in den Lungen angesammeltes Blut dem Herzen zur Verfügung stand, der Blutdruck wieder, wie schon erwähnt, auf die volle normale Höhe mit 195 mm Hg gebracht werden. Das Tier ist jetzt sogar infolge der so wieder für einige Zeit erzielten günstigeren Verteilung des Blutes unter besserer Füllung der Arterien imstande, bei 121 mm Hg Blutdruck nach vorübergehender Zufuhr von reinem Sauerstoff und künstlicher Atmung zunächst wieder spontan zu atmen und zwar mit 11 Atemzügen pro Minute, gegenüber 18 Atemzügen pro Minute eine halbe Stunde nach dem Beginn der Vergiftung. Auch jetzt wieder, wie zu Anfang des Versuches, tritt jenes periodische Schwanken des Blutdruckes auf, das aber nach Sistieren der O-Atmung mit sinkendem Blutdruck wieder schwindet. Zum Schluß nach Eröffnung der Bauchhöhle steigt auf Reizung der Nebennieren aber der Blutdruck nochmals an.

Man sieht zunächst aus dem ganzen Versuche und den im Verlauf desselben gemachten Eingriffen und ihren Erfolgen in deutlichster Weise, welche weitgehende Bedeutung der peripheren Lähmung der Gefäße, die das Veronal in geradezu typischer Weise erzeugt, für die Veränderungen der Blutzirkulation und Blutverteilung im Gefäßsystem und damit für die im Laufe der Vergiftung auftretenden Schädigungen der verschiedenen anderen Funktionen zukommt.

Es wird klar, daß der gefährliche Abfall des Blutdruckes ausschließlich durch diese periphere Lähmung der Gefäße bedingt ist, da eine Lähmung des Gefäßnervenzentrums in diesem Versuch bis zuletzt überhaupt nicht nachzuweisen ist. Wir verstehen nun auch die am Frosch von Römer (cf. p. 248. 251. 280.) gemachte Beobachtung, daß Veronalgaben, welche das isolierte Herz nicht zu schädigen vermögen, das Herz im Gesamttiere zum Stillstand kommen lassen, und daß dieser Stillstand, wenn dem Herzen Blut aus den Venen zugepreßt wird, sich wieder aufheben läßt, also offenbar auch hier nur von der mangelnden Blutzufuhr zum Herzen infolge der allgemeinen Gefäßerschlaffung abhängt.

Fragt man sich aber nun auf Grund des vorliegenden Beobachtungsmaterials, wo in der Peripherie der Angriffspunkt des Veronals zu suchen ist, so kann eine Lähmung des sympathischen Systems, des Zentrums, wie der Bahnen und peripheren Ganglienapparate, im Hinblick auf die bei der Erstickung auftretende Blutdrucksteigerung als ausgeschlossen betrachtet werden. Selbst eine Lähmung der Sympathicus-Nervenendapparate in der Gefäßwand kann nicht vorliegen, da bei einer solchen Lähmung, entsprechend wie bei der Curarewirkung am quergestreiften Muskel die Reizung der motorischen Nervenzentren, so hier, eine Reizung des Gefäßnervenzentrums ohne Wirkung hätte bleiben müssen, was, wie wir sahen, keineswegs der Fall war. Es bleibt also keine andere Erklärung übrig, als die einer direkten Lähmung der Gefäßwand. Daß diese Lähmung nicht die in der Gefäßwand liegende Muskulatur betreffen kann, geht wiederum aus der Fähigkeit der Gefäße, sich auf Erstickungsreiz hin zu kontrahieren, hervor. So bleiben nur noch diejenigen Wandelemente der Gefäße als Angriffspunkt übrig, welche in den Kapillaren das Gefäßrohr bilden. — Wir haben es also offenbar in dem Veronal mit einer eigenartigen, die kontraktilen, in der Kapillarwand liegenden, vielleicht auch in den kleinen Endarterien vorhandenen, Gewebselemente lähmenden und so diesen Teil des Gefäßsystems zur Erschlaffung bringenden Substanz zu tun.

Daß die Muskelsubstanz an sich, die glatten wie gestreiften Muskeln als solche, nicht von Veronal beeinflußt werden, darauf deutet sowohl die wiederholt von uns in schweren Vergiftungen beobachtete starke Peristaltik des Darms, welche offenbar durch die geschädigte Zirkulation im Pfortadergebiet (Erstickung) ausgelöst wird, sowie die Verengerung der Pupille hin, als auch der Umstand, daß der Herzmuskel erst bei so sehr hohen Gaben Not leidet, wie wir es im zweiten Teile dieser Arbeit gezeigt haben, und endlich auch die

Tatsache, daß bei vorgeschrittener Vergiftung heftige Krämpfe auftreten können.

Eine wesentliche weitere Stütze für die Berechtigung der Annahme einer solchen, dem Arsen ähnlichen Wirkung auf die Kapillarwand bei dem Veronal, ja einen Beweis für ihre Richtigkeit lieferte mir aber auch ein Versuch, welchen ich mit Herrn Dr. Holzbach[1]) gelegentlich unserer Untersuchungen über den Angriffspunkt des Suprarenins im Gefäßapparat anstellte.

In diesem Versuche hatten wir zunächst zeigen können, daß das Suprarenin noch seine volle blutdrucksteigernde Wirkung entfaltet, nachdem mittels großer Curaredosen die Sympathicusenden völlig gelähmt waren, so daß Erstickung ohne jeden Einfluß auf den Blutdruck blieb, mithin das Suprarenin nicht die Sympathicusenden, sondern die Muskulatur selbst erregte.

Wir konnten uns nun aber auch überzeugen, daß zu dieser Zeit völliger Ausschaltung der Sympathicusenden und Aufhebung des Gefäßmuskeltonus auf Veronalinjektion der Blutdruck von 33 mm noch ganz erheblich, nämlich auf nur noch 10 mm Hg herabsank; aber auch jetzt noch das Suprarenin sehr wirksam blieb, und also auch jetzt noch die Muskulatur erregbar war.

Hieraus geht also hervor, daß die nach Veronalinjektion bewirkte Blutdrucksenkung von einer Lähmung der Arterienmuskulatur nicht abhing, vielmehr auch hier nur durch eine Lähmung der Kapillarwand-Elemente zu erklären ist.

Dr. Holzbach hat über diesen Versuch bereits auf der Naturforscherversammlung zu Karlsruhe berichtet, und werden wir auf diese Frage bei der ausführlichen Publikation der Untersuchungen über das Suprarenin und seine Anwendung bei Peritonitis in diesem Archiv später noch eingehen.

Zeigt nun gleich das Veronal als ein die Kapillarwand lähmendes Gift somit eine gewisse Ähnlichkeit in dieser seiner Wirkung mit dem Arsen, so scheint es doch darin sich wesentlich von dem letzteren zu unterscheiden, daß es offenbar nicht die Kapillarwand so stark lockert, wie dies beim Arsen der Fall ist, so daß das Veronal nicht zu jenen schweren pathologischen Erscheinungen der Transsudation führt, wie sie beim Arsen, zumal am Darm so charakteristisch ausgesprochen auftreten. Bei der Erschlaffung der Kapillarwand durch das Veronal werden durch die gleichzeitig doch auch begünstigte Transsudation die Ernährungsvorgänge in den Geweben offenbar nicht ge-

1) Verhandl. der Ges. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Karlsruhe 1911.

schädigt, sondern eher begünstigt, solange nämlich die Erschlaffung der Wand nicht zu einer erheblicheren allgemeinen Blutdrucksenkung führt. Wie wir später sehen werden, ist diese Begünstigung der Gewebsernährung vielleicht gerade die Ursache, daß das Veronal sich als Schlafmittel so besonders gut bewährt hat.

Wenn wir uns nun die verschiedenen Erscheinungen der Veronalvergiftung, wie wir sie durch die Beobachtungen anderer, sowie in den ersten beiden Teilen dieser Untersuchungen und aus den von Gröber beschriebenen Versuchen kennen gelernt haben, vorführen, so zeigt sich, daß die verschiedenen nach Veronal beobachteten Symptome, abgesehen von der allerdings vorhandenen allgemein spezifisch narkotischen Wirkung, sich als sekundäre Folgen dieser peripheren Gefäßwirkung und der durch sie bedingten veränderten Strömung und Verteilung des Blutes auffassen lassen.

Daß bei einer starken Abflachung der Zirkulation, bei welcher das Gefälle in den Kapillaren ganz ungewöhnlich herabgesetzt wird, der allgemeine dissimilisatorische Stoffwechsel durch Verminderung der Sauerstoffzufuhr und COO-Abfuhr auf das empfindlichste herabgedrückt und infolgedessen auch die Wärmebildung eingeschränkt werden muß, erscheint selbstverständlich, zumal, wenn man die Bedeutung der Stromgeschwindigkeit des Blutes in den Kapillaren für die assimilisatorischen und dissimilisatorischen Vorgänge sich klarmacht, auf Grund von Überlegungen, wie sie seinerseits in einem Vortrage im württ. Ärzteverein darzulegen ich Gelegenheit hatte.[1]) Es erklärt sich damit die auffallende Temperaturerniedrigung als einfache Folge der Gefäßwirkung, wobei es selbstverständlich ist, daß sich auch bei der Wärmestichhyperthermie durch entsprechende Veronalgaben eine gewisse Herabsetzung der Temperatur erzielen läßt, wenn auch der Mechanismus hier ein etwas anderer als bei den typischen Antithermicis ist, da offenbar bei kleineren, nicht stärker narkotischen Veronalgaben das sog. Wärmezentrum ebensowenig wie das Atem- und Gefäßzentrum von der Narkose berührt wird. Die die gesamten kleinen Gefäße treffende Lähmung, welche natürlich auch die Hautgefäße zur Erschlaffung bringt, muß aber auch unabhängig vom Wärmezentrum zu einer Begünstigung der Wärmeabgabe an der Peripherie führen, die bei gleichzeitiger Herabsetzung der Wärmebildung im Gesamtorganismus durch Abflachung der Zirkulation ein Absinken der Kerntemperatur zur Folge haben muß. Auch die beob-

1) Vgl. die pharmakologischen Grundlagen für eine rationelle Anwendung unserer modernen Schlafmittel. Württ. med. Korresp.-Blatt 1909.

achtete Veränderung der Stickstoffausscheidung[1]) wird jetzt als Folge des durch die Kapillarwirkung bedingten Absinkens des allgemeinen Stoffwechsels, d. h. der dissimilisatorischen Vorgänge verständlich.

Ebenso wie sich die eigenartigen Erscheinungen im Wärmehaushalt und Stoffwechsel auf die allgemeine Gefäßwirkung ungezwungen zurückführen lassen, so können aber auch jetzt die von anderen und uns selbst beobachteten Krampferscheinungen und wirklichen Krämpfe als indirekt bedingt durch die innere Erstickung infolge ungenügender Blutzufuhr zum Gehirn aufgefaßt werden. Eine primäre, vom Veronal an den zentral-motorischen Apparaten hervorgerufene Erregung jetzt anzunehmen, liegt umsoweniger Veranlassung vor, da solche Erregungen am Frosche, wie wir in Teil I p. 251 sahen, völlig fehlen.

Auch die Veränderungen in der Atmung lassen sich nun als Folge der eigenartigen Zirkulationsstörung sehr wohl auffassen. Wie wir sahen, trat bei ganz kleinen Gaben zunächst nur eine Beschleunigung und Vertiefung der Atmung auf, wie wir sie auch sonst bei Atemnot infolge ungenügender Lüftung des Blutes wohl beobachten. Infolge der sich einschleichenden Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums auf Grund mangelnder Blutzufuhr zur Medulla sinkt dann die Atmung allmählich immer mehr ab, und es kommt schließlich zum Stillstand, der ohne Kunsthilfe beim Warmblüter zum Tode führt. Es kann dieser Stillstand aber, wie wir oben sahen, aufgehoben werden, sobald man z. B. durch Bauchkompression dem Herzen und damit dem Gehirn wieder die für seine Funktion nötige Blutmenge, d. h. den nötigen O zuführt. Dieser Atemstillstand ist also offenbar nicht von einer Narkose des Atemzentrums durch das Veronal als Narcoticum, sondern zunächst von der durch die Gefäßwirkung des Veronals erzeugten inneren Erstickung, der Verblutung, wenn man so sagen darf, in die Kapillaren und Venen abhängig.

Ja wir bekommen jetzt sogar die Möglichkeit, auf der Grundlage der peripheren Gefäßwirkung des Veronals und der mit ihr verbundenen allgemeinen Abflachung der Zirkulation, Erscheinungen, die wir bei der Veronalvergiftung beobachteten, zu deuten, welche auch sonst von Klinikern und Toxikologen bei anderen Gelegenheiten beobachtet werden, deren Erklärung aber bisher, soweit mir bekannt, gewisse Schwierigkeiten geboten hat.

Ich meine das periodische Auf- und Niedergehen von Blutdruck und Atmung, das gerade bei der Veronalvergiftung von uns so typisch beobachtet werden konnte, das Phänomen der Traube-Heringschen

1) cf. Teil I Trautmann, Hoffmann u. Kleist, p. 244 u. 245.

Blutdruckwellen und des Cheyne-Stockesschen Atem-Phänomens, dem sich in unserem Falle noch das von Gröber zuerst beobachtete, von Römer allerdings nicht so typisch konstatierte Schwanken der Pupillenweite anreiht.

Das Zustandekommen dieser Erscheinungen dürfte sich bei der Veronalvergiftung in folgender Weise deuten lassen: Bei der zunächst auftretenden Erschlaffung der Capillaren sammelt sich das Blut in den Venen an, und infolge der hierdurch veranlaßten ungenügenden Blutzufuhr zum Herzen, welches nun die Arterien nicht mehr entsprechend zu füllen vermag, läßt die Spannung in den letzteren nach, und der Blutdruck sinkt ab. Da aber damit den Arterien selbst der nötige Sauerstoff nicht mehr zugeführt wird, so kommt es infolge lokaler Erstickung zum temporären Gefäßkrampf, wie man ihn auch bei künstlicher Durchblutung isolierter Organe zu Beginn der Durchblutung beobachtet. Dieser Krampf führt zu einem Anstieg des Blutdruckes unter Verminderung des Abflusses in die Kapillaren, wie wir ihn ja auch an unseren Fröschen bei der künstlichen Durchblutung zu Beginn des Versuches auftreten sehen[1]). Durch diese Kontraktion der Gefäße wird ähnlich wie bei der Kompression der Bauchhöhle in obigem Versuche zunächst dem Herzen wieder etwas mehr Blut zugeführt und wie eben gesagt der Abfluß durch die Kapillaren etwas vermindert. Damit nun erhalten Atem und Gefäßnervenzentrum wieder genügend Blut und O, um ihre Funktion für einige Zeit aufzunehmen. Die wieder eintretende Reaktionsfähigkeit des Gefäßzentrums und der von demselben den Gefäßen zugeführte Reiztonus bedingt, daß der Blutdruck sich hält und eventuell sogar weiter steigt. Auch die Atmung wird nun durch Wiederaufnahme der Funktion ihres Zentrums gehoben und auch damit dem linken Herzen mehr Blut aus den Lungen zur Disposition gestellt. Sobald aber nun die damit dem Herzen herangeschafften Blutmassen wieder bei der anhaltenden Erschlaffung der Kapillaren vom Herzen ausgenützt und in das Venensystem geworfen, sich dort angesammelt haben, sinkt der Blutdruck und die Zirkulation wieder ab; die Atmung verflacht und verlangsamt sich wiederum, bis der damit von neuem entstehende Erstickungsreiz wieder die für die Kontraktion der Gefäße nötige Reizschwelle erreicht hat und der Vorgang in der geschilderten Weise von neuem beginnt.

Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß auch bei anderen Vergiftungen und in gewissen Krankheiten, die gelegentlich beobachtete

1) Vgl. Teil II, p. 245.

Periodizität von Blutdruck und Atmung auf einer ähnlichen Grundlage wie in unserem Falle sich bei genauerer Untersuchung der Verhältnisse wird zurückführen lassen.

Da wir nun wissen, daß in der Narkose zumeist die Pupillen eine Verengerung erfahren, in der Agone aber wieder weit werden, so ist bei einer periodisch auftretenden und wieder verschwindenden Erstickungsagone während der Narkose, wie sie eben beim Veronal auftreten kann, auch das eigenartige Phänomen des Schwankens der Pupillenweite durchaus erklärlich, und die so wechselnden Angaben über das Verhalten der Pupille auch in Vergiftungsfällen mit Veronal an Menschen lassen sich darauf wohl zurückführen.

Daß bei einer Blutdruckerniedrigung, wie sie das Veronal in größeren toxischen Gaben bewirkt, die Harnsekretion aufhören muß, ist klar. Aber es ist auch sehr wohl begreiflich, daß bei einer schwachen Entfaltung der eigenartigen Wirkung des Veronals auf die Gefäße und speziell auf die Kapillaren, da ja das Herz nicht geschädigt wird, die Strom- und Filtrationsverhältnisse in der Niere sich günstiger für die Diurese gestalten können, und daß es so eventuell auch zu einer vermehrten Harnabsonderung bei kleineren Gaben sehr wohl kommen kann[1]). Hat doch auch Kleist[2]) an isolierten Nieren bei künstlicher Durchblutung ein starkes Ansteigen des Blutstromes nachweisen können, das zweifellos durch die periphere Gefäßwirkung bedingt war.

Es wird eine Begünstigung der Diurese durch kleine Veronalgaben um so verständlicher, wenn man zur Erklärung des Vorganges der Harnabsonderung, wie ich es an anderem Orte dargelegt habe, (vgl. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 36, September) eine Rückstoßwirkung nach Art des hydraulischen Widders im Glomerulus in Betracht zieht und sich klar macht, daß ja bei einer geringen Erschlaffung der kleinen Gefäße das Vas efferens von dem Vas afferens infolge der gut ausgebildeten Pulswelle des letzteren umso leichter zugepreßt werden wird und so die Rückstoßelevation sich verstärken muß, deren Intensität außerdem von der Geschwindigkeit des Stromes abhängt, welche bei Erweiterung der Kapillaren hier ebenfalls wächst und von der Größe des plötzlich entstehenden Abflußwiderstandes abhängt. Ebenso wird aber die Erschlaffung der Glomeruluskapillarwand für die Bildung von Harnfiltrat ein begünstigendes Moment bilden können.

1) cf. Teil I, p. 245. 251. 255. 258.

2) l. c. Teil I, p. 245.

Auch die Steigerung einzelner anderer sekretorischer Vorgänge, z. B. die vermehrte Speichel- und Tränensekretion[1]), welche zum Teil wohl als transudative aufgefaßt werden können, ließen sich durch die, vom Veronal herbeigeführte Veränderung der Kapillaren, welche zu größerer Durchlässigkeit der Kapillarwand führt und somit exsudative wie sekretorische Vorgänge begünstigt, erklären. So darf auch die sich endlich bis zum Lungenödem steigernde Sekretion im Bronchialbaum, welche auch zu dem beschriebenen Trachealrasseln führt, und zu einem die Atmung sehr behindernden Moment werden kann, jetzt wohl auf die Veränderung der Lungenkapillaren zurückgeführt und als Ursache der so häufig entstehenden und subchronisch zum Tode führenden Lungenentzündungen angesehen werden. Eine solche starke Füllung der Lungenkapillaren muß aber auch unabhängig von dem durch sie bewirkten Lungenödem den Gaswechsel in den Alveolen herabsetzen, da durch sie der Alveolenraum beengt und die Atemexkursionen der Alveolen verringert werden. Es ist somit auch ohne Beeinträchtigung des Atemzentrums sehr wohl aus der Kapillarwirkung des Veronals das so erhebliche, früh auftretende Absinken des Atemvolumens erklärlich, wie wir es durch Messungen (Teil II, p. 268) feststellen konnten.

Auch die gelegentlich beobachteten Exantheme, das Wärmegefühl beim Eintritt des Veronalschlafes, der Kopfschmerz, das Gefühl des eingenommenen Kopfes, die Sehstörungen und sonstigen dergl. Erscheinungen dürften sich als indirekte Folgen der durch das Veronal bedingten Gefäßerweiterung erklären lassen.

Wir sehen also, wie alle die verschiedenen neben der Narkose beobachteten Symptome, der medizinellen Veronalwirkung, wie der Veronalvergiftung, schließlich in Beziehung gebracht werden können zu der Wirkung des Veronals auf die Gefäßwand der Kapillaren. Ja diese Wirkung bildet vermutlich auch die Grundlage für den in der Praxis allgemein so anerkannten und gerühmten Nutzeffekt des Veronals als Schlafmittel. Hat man es doch als etwas so besonders vorteilhaftes hervorgehoben, daß nach dem Erwachen aus einem durch Veronal erzeugten Schlafe eine wirkliche Erfrischung wie nach einem gesunden normalen Schlaf empfunden wird. Daß gerade das Veronal einen so erfrischenden Schlaf zu bewirken vermag, wird verständlich, wenn man sich klar macht, worauf es überhaupt beruht, daß während des natürlichen Schlafes nach der Ermüdung es zu einer so vollkommenen Restitution kommt, und welche Bedingungen ein Schlaf-

1) cf. Teil I, p. 254. 257.

mittel erfüllen muß, um im Sinne des natürlichen Schlafes eine wirklich erfrischende Wirkung zu erzielen.

Wenn, wie es in dem bereits oben erwähnten Vortrag von mir darzulegen versucht wurde, zur Restituierung des ermüdeten funktionellen Gewebes im allgemeinen und des Nervengewebes im besonderen nötig ist, daß an Stelle des im wachenden Zustande für die Dissimilisation nötigen schnellen, den O herbeischaffenden, die COO beseitigenden Blutstromes mit starkem Gefälle, welcher die Gewebelymphe mit den Zerfallsprodukten des Abbaues aus den Geweben ansaugt, ein die transudativen Vorgänge, welche den erschöpften Geweben neues Nährmaterial herbeischaffen, begünstigender, flacher, die Oxydation vermindernder, langsamer Blutstrom treten muß, so ist klar, daß dann unser Veronal bei entsprechendem schwachen Hervortreten seiner typischen Gefäßwirkung dieser Forderung in vorzüglichster Weise zu entsprechen geeignet sein wird. Selbst Gaben, deren narkotische Wirkung an sich nur eine schwache, eben erst die Sinneseindrücke und das Bewußtsein herabsetzende zu sein braucht, werden hierzu geeignet sein, denn mit der Abflachung der Zirkulation im Gehirn durch die Veronalgefäßwirkung werden von selbst die Dissimilisationsvorgänge absinken und die Funktionen eingeschränkt werden, sodaß damit sich die Schlafwirkung vertieft, und nun die durch die Erschlaffung der Gefäße begünstigten Assimilisationsvorgänge Platz greifen können, und zwar ohne daß eine spezifische, die Assimilisation störende, narkotische Wirkung auf das Nervengewebe hierzu weiter erforderlich und im Spiele ist. Die Gefäßwirkung dürfte sonach der Grund sein, warum in der Praxis das Veronal sich so schnell eingeführt hat, und weshalb es als das beste Schlafmittel auch heute noch von unseren Ärzten so hoch geschätzt und allen anderen Schlafmitteln, denen eine solche Gefäßwirkung nicht zukommt, vorgezogen wird.

Auf der gewonnenen Grundlage dürften nun aber auch klarer und sicherer sich die Indikationen und Kontraindikationen für die Anwendung des Veronals stellen und die gelegentlich doch auch hervorgetretenen Mißerfolge vermeiden lassen.

Kontraindiziert wird das Veronal in größeren Gaben auf Grund seiner Gefäßwirkung erscheinen in allen den Fällen, bei welchen an sich die bestehenden Zirkulationsverhältnisse die Gefahr einer erschwerten Rückbeförderung des Blutes zum linken Herzen in sich schließen, so daß bei der durch Veronal bedingten weiteren Erschlaffung der kleinen Gefäße des arteriellen und Lungenkreislaufes eine Insuffizienz des Kreislaufes zu befürchten

steht. Zu entscheiden, ob und unter welchen Umständen der Eintritt solcher Gefäßerschlaffung bei einzelnen Krankheiten und im einzelnen Krankheitsfalle, z. B. bei arteriosklerotischen und Lungenerkrankungen, bei Herzfehlern, nach Blutverlusten, peritonitischen Vorgängen usw. die Gefahr einer Zirkulationsinsuffizienz in sich schließen kann, ist Sache des Klinikers. Da das Veronal die Funktion des Herzens an sich, selbst bei exzessiv großen Gaben offenbar nicht zu schädigen vermag, so werden die Gefahren, wie sie aus einer direkten Schädigung des Herzens als Herznarkose bei anderen Narcoticis entstehen können, hier überhaupt nicht in Betracht kommen. Doch darf man nicht übersehen, daß infolge der Gefäßwirkung dem Herzen, wenn auch bei einer event. geringeren Widerstandsarbeit eine erheblich größere Volumenarbeit zufallen wird, wenn es den Blutdruck in den Arterien bei dem schnellen Abflusse des Blutes durch die Kapillaren hochhalten soll. Eine solche erhöhte Herzleistung wird aber zunächst in einer gesteigerten Pulszahl sich kenntlich machen. Wenn man unter dem Einfluß kleinerer Veronaldosen nicht selten eine Pulsbeschleunigung[1]) auftreten gesehen hat, so handelt es sich eben hier um jene Form der Pulsbeschleunigung, wie sie ja bei Absinken des Blutdruckes und ungenügender Füllung der Vorhöfe von den Venen aus auch sonst beobachtet werden kann. Ich habe auf diesen Punkt gelegentlich der Untersuchung am isolierten Herzen schon früher hingewiesen (Archiv f. experim. Pathol. und Pharm. Bd. 49 S. 392—395).

In allen den Fällen, in denen das Herz einer solchen Steigerung des von ihm in der Zeiteinheit auszuwerfenden Blutvolumens aus irgend welchen Gründen nicht gewachsen ist, werden Zirkulationsstörungen in einem der Leistungsunfähigkeit entsprechend erhöhtem Maße zu befürchten sein.

Ebenso wird die Funktionsfähigkeit der Nieren im Hinblick auf die Veronalausscheidung in Betracht kommen, und hier wohl, zumal bei denjenigen Nierenerkrankungen, welche an sich schon mit venösen Stauungserscheinungen verknüpft sind, die Gefahr einer gesteigerten Funktionsstörung zu berücksichtigen sein. Auch bei Nieren mit arteriosklerotischen Veränderungen des Gefäßapparates wird nach der oben erwähnten Theorie zu erwarten sein, daß die Sekretion schneller absinkt.

Andererseits dürfte ein besonderer Nutzen von dem Veronal als Schlaf- und Beruhigungsmittel in denjenigen Fällen erhofft werden

1) cf. Senator Teil II, p. 266 u. 267.

dürfen, in denen ein übermäßiger Gefäßtonus, speziell der Gehirngefäße, zu Schlaflosigkeit infolge Kopfschmerz, Angstzuständen usw. führt. Ebenso dürften sich vielleicht Migräne, Angina pectoris und alle jenen krankhaften Erscheinungen, welche durch die Körper der Nitritgruppe auf Grund einer Erschlaffung der Gefäße günstig beeinflußt werden, auch unter Veronalmedikation bessern. Auch könnte man das Veronal vielleicht wegen seiner die Temperatur durch Einschränkung des Stoffwechsels herabsetzenden, daneben aber die Assimilisationsvorgänge wahrscheinlich begünstigenden Wirkung, als Schlafmittel in konsumptiven, fieberhaften Krankheiten, wie bereits von anderer Seite vorgeschlagen, auch eventuell im Sinne eines Antipyretikums benützen. Es würde sich das Veronal als Fiebermittel im Gegensatz zu unseren modernen künstlichen Antithermicis als einziges bis jetzt bekanntes der Gruppe des Chinins berechtigterweise als wirkliches Antipyretikum im Sinne Liebermeisters anschließen lassen. Noch eine ganze Reihe von Gesichtspunkten mit Rücksicht auf Kontraindikation und Indikation für die Anwendung des Veronals ließen sich auf Grund theoretischer Erwägungen geben, nachdem durch unsere Versuche die verhältnismäßig einfache, eigenartige Wirkungsgrundlage des Veronals klargestellt ist. Ja es fragt sich, ob man nicht durch ganz kleine Veronalgaben (0,1 g, 2 bis 3 mal täglich) den allgemeinen Ernährungszustand der Haut und der Gewebe überhaupt zu heben imstande ist, in ähnlichem Sinne wie mit kleinen Arsengaben, und ob nicht überhaupt das Veronal z. B. bei Hautkrankheiten, auch wie Arsen, zu Fettablagerung im Panniculus adiposus führen kann, und so auch bei konsumptiven Krankheiten mit schlechtem Fettpolster, wie bei Phthise, sich brauchbar erweisen wird.

Ich glaube es aber, den die jeweiligen pathologischen Verhältnisse in den einzelnen Krankheiten besser übersehenden Klinikern überlassen zu sollen, solche Indikationen und Kontraindikationen aufzustellen.

Auf Grund des gewonnenen Einblicks in den Wirkungsmechanismus des Veronals wird nun aber auch in den künftig, wie zu hoffen, immer seltener vorkommenden Vergiftungsfällen eine gesicherte rationelle Behandlung sich einleiten lassen. Scheint es sich doch im Grunde genommen bei der Veronalvergiftung mit mittleren tödlichen Gaben von 8 bis 12 g vor allem darum zu handeln, der ominösen Ansammlung des Blutes in den Venen infolge der Lähmung der Kapillaren entgegen zu wirken. Daß hierbei Erregung des Gefäßnervenzentrums und Anregung des Atemzentrums auf die verschiedene übliche Weise für den Augenblick

von Nutzen sein wird, und man mit Campfer und den ihm verwandten Analepticis, sowie auf dem reflektorischen Wege des lokalen Reizes mittels Äther und Essigätherinjektionen einen vorübergehenden Erfolg erzielen wird, wie die Versuche von Bachem[1]) auch zeigen, ist nach dem oben Dargelegten klar. Doch wird ein anhaltender Erfolg hier in den Fällen schwerer Vergiftung ausbleiben, sobald nämlich die Hauptmasse des Blutes sich einmal in den Venen angesammelt hat. Eine rationelle Behandlung dürfte zunächst darin bestehen, daß wir den Kranken vor allem so lagern, daß dem Blute einfach auf Grund der hydrostatischen Verhältnisse der Rückfluß zum Herzen möglichst erleichtert wird, d. h. es wäre der Kranke in eine Lage zu bringen, bei welcher das Herz tunlichst an tiefster Stelle sich befindet. Durch Kompression wird man dann das Venenblut aus den Extremitäten und der Bauchhöhle dem Herzen zuzuführen streben und eventuell durch Wicklung der Extremitäten dies begünstigen. Wie unser Versuch lehrt, steht dann zu hoffen, daß selbst bei herabgesunkener Erregbarkeit der Medulla, das Atem- und Gefäßnervenzentrum schon von selbst wieder in Funktion treten. Eine an sich eben tödliche Dosis wird bei dieser Behandlung vermutlich einen günstigen Verlauf auch ohne eine weitere Medikation nehmen können, zumal wenn durch kräftige, künstlich unterstützte Sauerstoffatmung das Blut aus der Lunge dem linken Herzen zugeführt und dabei gut arterialisiert wird.

Daß die Sauerstoffatmung von größtem Nutzen hier sein muß, ist ohne weiteres klar und aus dem oben erwähnten Versuche, den ich mit Dr. Gröber anstellte, wie aus den Versuchen Dr. Römers ersichtlich. Bei der langsamen schlechten Lungendurchblutung und der Beschränkung des Alveolenraumes wird durch eine solche wenigstens der O-Gehalt in der alveolen Luft infolge des hohen O-Partialdrucks in der Atemluft die Arterialisierung des Blutes fünfmal leichter bewirken können, als bei Einatmung gewöhnlicher Luft, sodaß damit auch die innere Atmung zwischen Blut und Geweben sich entsprechend günstiger gestaltet.

In seiner Darstellung „Über Veronalvergiftung" weist Bachem[1]) kurz auf Versuche hin, die unter seiner Leitung ausgeführt wurden und demnächst als Dissertation erscheinen werden, in welchen an Veronal vergifteten Tieren die Wirkung der üblichen Analeptica: Coffein, Äther, Ätheracet., Atropin, Campfer, Adrenalin und Strychnin empirisch geprüft wurde. Unter diesen ergab sich das Coffein als das am

1) Ergebnisse der Wissenschaft 1911 p. 131.

besten die Vergiftung bekämpfende Mittel. Daß das Coffein und der Kaffee gute Dienste leisten werden, läßt sich auf Grund unserer Untersuchungen jetzt sehr wohl erklären. Einerseits wird das Coffein das Gefäßzentrum direkt erregen und so analog, wie wir es in unserem Erstickungsversuch sahen, hierdurch von Nutzen sein. Es kommt ferner die Wirkung des Coffeins auf den Herzmuskel in dem bekannten Sinne in Betracht, welche, auch ohne daß eine Schädigung des Herzens durch Veronal vorzuliegen braucht, nützlich sein wird, indem sie die Pulszahl durch erhöhte Reaktionsfähigkeit des Herzmuskels steigert. Es wäre nicht ausgeschlossen und sogar wahrscheinlich, daß auch noch eine Wirkung auf die Gefäßmuskeln selbst beim Coffein in Betracht zu ziehen wäre. Nach den von Dr. Golowinski aus Moskau unter meiner Leitung mit Hilfe der oben beschriebenen Durchblutungsmethode angestellten Versuchen werden die Gefäßmuskeln nämlich zweifellos auch direkt erregt, so daß sich die Gefäße verengern. Da nun das Coffein zugleich die Diurese zu heben geeignet ist durch seine sowohl das Gefäßzentrum, als die Gefäßwand und das Herz erregende Wirkung, und damit die Ausscheidung des Veronals schneller erfolgt, so wird man das Coffein allerdings jetzt als ein pharmakologisch rationelles Antidot ansehen können und nun, nachdem man die Grundlagen der toxischen Verhältnisse klar überblickt, auch in zweckentsprechender Weise anzuwenden in der Lage sein.

Jedenfalls aber dürfte jetzt klar sein, wie das bereits seinerzeit in dem von mir erstatteten Gutachten als wahrscheinlich bezeichnet wurde, daß in dem Holzmindener Vergiftungsfalle es höchst ominös war, daß man hier, wenn auch in bester Absicht, umfängliche Kochsalzinfusionen machte, in der Hoffnung durch dieselben die Diurese anregen und die Ausscheidung des Veronals beschleunigen zu können. Nach unseren heutigen Kenntnissen der Verhältnisse kann kein Zweifel bestehen, daß diese Infusionen die Zirkulationsstörung noch ganz erheblich gesteigert haben, weit mehr als es das Veronal allein getan hätte, und daß durch diese Injektionen das Entstehen des Lungenödems, welches offenbar den letalen Ausgang schließlich herbeiführte, ganz wesentlich begünstigt worden ist.

Man wird deshalb jetzt diesen Nebenumstand in der Behandlung wohl für den tödlichen Ausgang, worauf ich schon damals hinwies, als bedeutsamer ansehen dürfen und müssen, als die Wirkung der 4 g Extraktum filicis, welche vor den 10 g Veronal genommen wurden. Eine Organismuswaschung, wie sie Dr. Bachem für nützlich hält, dürfte aber aus dem gleichen Grunde bei stärkeren Ver-

giftungen kaum zu empfehlen, und ebenso die Anwendung von Laxantien, da sie die Gefäße des Darms noch stärker erweitert, zu widerraten sein. Auch das warme Bad wird nach den von uns gemachten Beobachtungen die Möglichkeit einer Steigerung der Zirkulationsstörung durch seine die Gefäße erschlaffende Wärmewirkung trotz der kalten Übergießungen eventuell erhöhen. Wenn Dr. Bachem aber in seiner Abhandlung gleichfalls bei Besprechung des Holzmindener Falles zu dem Ergebnis kommt, daß 10 g Veronal sehr wohl einen Menschen zu töten vermögen, so stimmt seine Auffassung in dieser Frage mit der von mir seinerzeit in meinem Gutachten vertretenen durchaus überein; sie darf zudem als völlig unabhängig von meinen damaligen Darlegungen aufgefaßt werden, da Dr. Bachem mein Gutachten offenbar übersehen hat, obgleich er die meiner Auffassung entgegenstehende Antwort Geheimrat Harnacks auf dasselbe in der Vierteljahrschrift für gerichtliche Medizin in seiner Arbeit zitiert.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Paul Bunge Hamburg, Ottostrasse No. 13
Mechanisches Institut
gegründet 1866.

Ältestes Konstruktionsbureau für kurzarmige Wagen
empfiehlt seine
Originalkonstruktionen in physikalischen und analytischen Wagen in vorzüglicher Ausführung und in allen Preislagen.
Nur erste Preise auf sämtlichen beschickten Ausstellungen.
Bruxelles 1897: Diplome d'honneur u. Extra-Ehrenpreis von Fr. 500.
Weltausstellung Paris 1900: Grand Prix.
Weltausstellung St. Louis 1904: Grand Price.
Preislisten in drei Sprachen kostenfrei.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

Klinische Diagnostik und Propädeutik innerer Krankheiten

von

Dr. Adolf Schmidt
o. Prof. und Direktor
der Medizinischen Klinik, Halle a. S.

und

Dr. H. Lüthje
o. Prof. und Direktor
der Medizinischen Klinik, Kiel

Mit 211 Abbildungen im Text und 3 Tafeln

Lex. 8°. 1910. Preis M. 14.—, gebunden M. 16.—.

Lehrbuch

der

Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre

unter besonderer Berücksichtigung der deutschen und österreichischen Pharmakopoe

von

Prof. Dr. **H. Tappeiner** in München.

Achte neu bearbeitete Auflage

gr. 8. 1910. Preis 8 M., geb. 9.25 M.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG.

Zweite, vollständig neubearbeitete Auflage

des

Handbuches der Kinderheilkunde

Ein Buch für den praktischen Arzt

Herausgegeben von

Prof. Dr. M. PFAUNDLER und **Prof. Dr. A. SCHLOSSMANN**
in München in Düsseldorf

unter Mitwirkung von

Prof. Dr. B. BENDIX-Berlin, Prof. Dr. J. von BÓKAY-Budapest, Dr. W. CAMERER-Stuttgart, Dr. S. ENGEL-Düsseldorf, Prof. Dr. E. FEER-Heidelberg, Prof. Dr. H. FINKELSTEIN-Berlin, Prof. Dr. R. FISCHL-Prag, Dr. W. FREUND-Breslau, Dr. J. K. FRIEDJUNG-Wien, Dr. D. GALATTI-Wien, Dr. E. GALEWSKY-Dresden, Privatdoz. Dr. F. HAMBURGER-Wien, Privatdoz. Dr. R. HECKER-München, Privatdoz. Dr. C. HOCHSINGER-Wien, Dr. A. F. JAPHA-Berlin, Privatdoz. Dr. J. IBRAHIM-München, Privatdoz. Dr. W. KNÖPFELMACHER-Wien, Prof. Dr. J. LANGER-Graz, Prof. Dr. L. LANGSTEIN-Berlin, Dr. C. LEINER-Wien, Privatdoz. Dr. E. MORO-München, Privatdoz. Dr. P. MOSER-Wien, Prof. Dr. H. NEUMANN-Berlin, Dr. R. NEURATH-Wien, Prof. Dr. K. von NOORDEN-Wien, Prof. Dr. M. PFAUNDLER-München, Prof. Dr. H. PFISTER-Charlottenburg, Prof. Dr. C. Frh. von PIRQUET-Breslau, Prof. Dr. W. PRAUSNITZ-Graz, Prof. Dr. R. W. RAUDNITZ-Prag, Dr. O. ROMMEL-München, Prof. Dr. B. SALGE-Freiburg i. B., Dr. B. SCHICK-Wien, Prof. Dr. A. SCHLOSSMANN-Düsseldorf, Prof. Dr. C. SEITZ-München, Prof. Dr. P. SELTER-Solingen, Prof. Dr. F. SIEGERT-Köln, Dr. P. SOMMERFELD-Berlin, Dr. J. H. SPIEGELBERG-Zell.-Ebenhausen, Prof. Dr. W. von STARCK-Kiel, Prof. Dr. W. STOELTZNER-Halle, Prof. Dr. M. STOOSS-Bern, Dr. N. SWOBODA-Wien, Prof. Dr. M. THIEMICH-Magdeburg, Privatdoz. Dr. J. TRUMPP-München, Privatdoz. Dr. J. ZAPPERT-Wien.

Das Handbuch erscheint in **vier Bänden** in Groß-Oktav-Format mit **2194 Druckseiten, 516 Textfiguren und 69 zum größten Teil bunte Tafeln.**

Preis des kompletten Werkes broschiert **50 M.**, in 4 Bände gebunden **60 M.**

——— Einzelne Bände werden nicht abgegeben. ———

Es ist somit für das komplette Werk gegen die 1. Auflage eine **Preisermäßigung von 10 M.** eingetreten.

Handbuch der Kinderheilkunde

INHALTSANGABE.

I. Band.

Einleitung. Von Prof. Dr. A. Schloßmann in Düsseldorf.
Allgemeine Pathogenese und Pathologie des Kindesalters. Von Privatdozent Dr. F. Hamburger in Wien.
Allgemeine Prophylaxis. Von Prof. Dr. B. Bendix in Berlin.
Allgemeine Therapie. Von Prof. Dr. H. Neumann in Berlin.
Mortalität und Morbidität im Kindesalter. Von Prof. Dr. W. Prausnitz in Graz.
Milch. Von Prof. Dr. R. W. Raudnitz in Prag.
Weibliche Brust. Von Dr. S. Engel in Düsseldorf
Stoffwechsel und Ernährung im ersten Lebensjahr. Von Dr. W. Camerer in Stuttgart.
Ernährung und Stoffwechsel jenseits des ersten Lebensjahres. Von Prof. Dr. A. Schloßmann in Düsseldorf und Dr. P. Sommerfeld in Berlin.
Erkrankungen der Neugeborenen. Von Privatdozent Dr. W. Knöpfelmacher in Wien.
Frühgeburt und Lebensschwäche. Von Dr. O. Rommel in München.
Asphyxie und Atelektase. Von Dr. O. Rommel in München.
Sklerödem und Sklerem. Von Dr. O. Rommel in München.
Erkrankungen in der Pubertätszeit. Von Prof. Dr. C. Seitz in München.

II. Band.

Erkrankungen des Blutes und der blutbereitenden Organe. Von Dr. A. F. Japha in Berlin
Hämorrhagische Erkrankungen. Von Privatdozent Dr. R. Hecker in München.
Barlowsche Krankheit. Von Prof. Dr. W. v. Starck in Kiel.
Rachitis. Von Prof. Dr. W. Stoeltzner in Halle a.S.
Diabetes mellitus. Von Prof. Dr. K. v. Noorden in Wien.
Diabetes insipidus. Von Prof. Dr. K. v. Noorden in Wien.
Lymphatische Konstitution, Neuro-Arthritismus und exsudative Diathese. Von Prof. Dr. M. Pfaundler in München.
Scharlach. Von Dr. B. Schick in Wien.
Masern. Von Privatdozent Dr. P. Moser in Wien.
Röteln. Von Prof. Dr. J. v. Bókay in Budapest.
Dukes' „Vierte Krankheit". Von Prof. Dr. J. v. Bókay in Budapest.
Erythema infectiosum. Von Prof. Dr. M. Pfaundler in München.
Varicellen. Von Dr. N. Swoboda in Wien.
Vakzination. Von Prof. Dr. C. v. Pirquet in Breslau.
Diphtherie. Von Privatdozent Dr. J. Trumpp in München.
Epidemische Parotitis. Von Privatdozent Dr. E. Moro in München.
Bauchtyphus. Von Prof. Dr. R. Fischl in Prag.
Dysenterie (Ruhr). Von Prof. Dr. J. Langer in Graz.
Influenza. Von Dr. J. H. Spiegelberg in München.
Keuchhusten. Von Dr. R. Neurath in Wien.
Akuter Gelenkrheumatismus. Von Privatdozent Dr. J. Ibrahim in München.
Syphilis. Von Privatdozent Dr. C. Hochsinger in Wien.
Tuberkulose. Von Prof. Dr. A. Schloßmann in Düsseldorf.
Skrofulose. Von Prof. Dr. B. Salge in Freiburg i.B.
Serumkrankheit. Von Prof. Dr. C. v. Pirquet in Breslau und Dr. B. Schick in Wien.

III. Band.

Erkrankungen der Mundhöhle. Von Privatdozent Dr. E. Moro in München.
Erkrankungen der Tonsillen, des Pharynx und des Ösophagus. Von Prof. Dr. med. et phil. H. Finkelstein in Berlin.
Ernährungskrankheiten des Säuglings. Von Prof. Dr. R. Fischl in Prag.
Lokale Erkrankungen des Magens und Darmes im frühesten Kindesalter. Von Prof. Dr. R. Fischl in Prag.
Magendarmerkrankungen älterer Kinder. Von Prof. Dr. R. Fischl in Prag.
Pylorusstenosen im Säuglingsalter. Von Prof. Dr. M. Pfaundler in München.
Erkrankungen des Wurmfortsatzes. Von Prof. Dr. P. Selter in Solingen.
Tierische Parasiten. Von Prof. Dr. J. Langer in Graz.
Erkrankungen des Bauchfells. Von Prof. Dr. M. Stooß in Bern.
Erkrankungen der Leber. Von Prof. Dr. M. Stooß in Bern.
Pathologie des Stoffwechsels. Von Dr. W. Freund in Breslau.
Darmflora. Von Privatdozent E. Moro in München.
Vergiftungen. Von Prof. Dr. A. Schloßmann in Düsseldorf.
Erkrankungen von Nase, Luftröhre, Bronchien, Lunge und Pleura. Von Prof. Dr. E. Feer in Heidelberg.
Erkrankungen des Kehlkopfes. Von Dr. D. Galatti in Wien.
Erkrankungen des Thymus, Status lymphaticus und plötzliche Todesfälle im Kindesalter. Von Dr. J. K. Friedjung in Wien.
Erkrankungen des Kreislaufsystems. Von Privatdozent Dr. C. Hochsinger in Wien.
Erkrankungen der Schilddrüse. Von Prof. Dr. F. Siegert in Köln.

IV. Band.

Erkrankungen des Urogenitalsystems. Von Prof. Dr. L. Langstein in Berlin.
Eigenheiten des kindlichen Zentralnervensystems. Von Prof. Dr. H. Pfister in Charlottenburg.
Organische Erkrankungen des Nervensystems. Von Privatdozent Dr. J. Zappert in Wien.
Funktionelle Erkrankungen des Nervensystems. Von Prof. Dr. M. Thiemich in Magdeburg.
Erkrankungen der Meningen. Von Prof. Dr. M. Thiemich in Magdeburg.
Hautkrankheiten (mit Ausnahme der tuberkulösen). Von Dr. E. Galewsky in Dresden.
Tuberkulöse Erkrankungen der Haut. Von Dr. C. Leiner in Wien.

Register zu Bd. I—IV.

Verlag von F. C. W. VOGEL in Leipzig.

Supplementband zum Handbuch der Kinderheilkunde:

Chirurgie und Orthopädie

im

Kindesalter

von

Prof. Dr. Fritz Lange und **Dr. H. Spitzy**
in München Privatdozent in Graz

Mit 21 zum Teil bunten Tafeln und 221 Textfiguren

Preis broschiert M. 20.—, gebunden M. 23.—

Die deutsche Literatur hat seit Karewski 1894 kein Werk über die chirurgischen und orthopädischen Erkrankungen im Kindesalter aufzuweisen, obwohl der weitausgreifende Ausbau der Kinderheilkunde, die genauere Erkenntnis der physiologischen und pathologischen Zustände im Kindesalter, ganz besonders in der chirurgischen Auffassung vieler Krankheitsbilder eines Wandels bedarf. Das vorliegende Werk soll diese Lücke ausfüllen, es sollen in ihm dem Kinderarzte in knappester Form die wichtigsten chirurgischen Indikationen und therapeutischen Winke gegeben werden.

Das Hauptgewicht wurde auf jene Kapitel verlegt, die von der Chirurgie der Erwachsenen differieren, die in den großen Handbüchern keine spezielle Ausarbeitung erfahren haben.

So die Operationen an Säuglingen, die Säuglingshernien, angeborene Mißbildungen und ihre Frühoperation, die Fracturen im frühen Kindesalter, die Wachstumsdeformitäten, die Bauchchirurgie im Kindesalter, sowie jene Infekte, die einer chirurgischen oder orthopädischen Behandlung zugänglich sind.

Die neuen Werte, die die Biologie und Antropologie für die Aetiologie vieler Krankheitstypen geprägt, wurden besonders berücksichtigt, und dementsprechend die Prophylaxe und körperliche Pädagogik in den Vordergrund gerückt, bezüglich der Technik der großen Operationen, soweit sie nicht im Kindesalter spezifische Abänderungen erfahren, wurde auf die entsprechenden Handbücher verwiesen.

Die klinischen und therapeutischen Erfahrungen basieren hauptsächlich auf dem großen Krankenmaterial der Kinderklinik Graz, und entspringen persönlichen langjährigen Erfahrungen, deren Niederschlag in dem Buche wiedergegeben sein soll.

Auf diese Weise sei dem Prinzipe des Werkes aus der Praxis für die Praxis geschrieben zu sein, Rechnung getragen. Die Haltungsanomalien der Wirbelsäule stammen aus der Feder eines der bedeutendsten Vertreter der modernen Orthopädie Professor Dr. F. Lange in München.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

Allgemeine Mikrobiologie.

Die Lehre

vom

Stoff- und Kraftwechsel der Kleinwesen.

Für Aerzte und Naturforscher.

Dargestellt von

Dr. med. Walther Kruse

o. Professor und Direktor des Hygienischen Instituts an der Universität Königsberg i. Pr.

Gr. 8°. Preis broschiert M. 30.—, gebunden M. 32.50.

Was das Buch in erster Linie anziehend gestaltet, ist der Umstand, daß es nicht vom rein medizinischen Standpunkt aus geschrieben wurde. Ein Hauch frischer naturwissenschaftlicher Auffassung durchweht es von der ersten bis zur letzten Seite. So ist jedes Kapitel, ob es sich um den Bau der Bakterien, deren chemische Zusammensetzung, die Nährstoffe, die Stoffwechselvorgänge, Fermente oder Gifte handelt, in diesem Sinne abgefaßt.

Die reiche Literatur ist erschöpfend und kritisch verarbeitet und allerorten finden sich Zitate, die ein weiteres Eingehen auf den Stoff leicht ermöglichen. In richtiger Abwägung des gesamten Materials ist auch Vorsorge getroffen, daß hier nicht zu viel, dort nicht zu wenig gegeben wurde. Vielleicht würde es sich empfehlen, das letzte Kapitel über die Veränderlichkeit und Stammesgeschichte der Kleinwesen später einmal noch mehr zu erweitern, weil es sehr wünschenswert erscheint, dem reinen Medizinerbakteriologen die botanisch-biologische Bedeutung der Bakterien eindringlich vor Augen zu führen. Jedes Kapitel ist in seiner Art vorzüglich. Besonders anziehend schienen dem Verfasser die letzten 3 Abschnitte über Gifte der Kleinwesen, Angriffs-, Reiz- und Impfstoffe und die Veränderlichkeit der Bakterien. Kruses Anschauungen werden hier vielleicht wohl in dem einen oder anderen Punkte nicht auf allseitige Zustimmung zu rechnen haben, aber es ist ja gerade das Anregende, daß der Autor unumwunden seiner Überzeugung Ausdruck gibt und so zu weiterem Nachdenken und tieferer Forschung Raum läßt. Je mehr man in dem Buche liest, desto mehr gelangt man zu der Überzeugung, daß die Hoffnung, die der Verfasser im Vorwort ausspricht, es möchte dem Leser Freude machen und er viel daraus lernen, auch in Erfüllung gehen wird. Nach dieser ausgezeichneten Probe ist auch der zweite Teil des Werkes mit Spannung zu erwarten.

R. O. Neumann-Gießen
in „Münchener Medizinische Wochenschrift"

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

SPEZIELLE DIAGNOSE

DER

INNEREN KRANKHEITEN

Ein Handbuch für Aerzte und Studierende

von

Prof. Dr. WILHELM v. LEUBE.

I. Band.

Achte neubearbeitete **Auflage.**

Mit 35 Abbildungen. Lex. 8. 1911. Preis 14 M., geb. 15 M. 50 Pf.

II. Band.

Siebente vollständig umgearbeitete **Auflage.**

Mit 78 Abbildungen. Lex. 8. 1908. Preis 16 M., geb. 17 M. 50 Pf.

Atlas der Klinischen Mikroskopie des Blutes.

Zweite Auflage.

Bearbeitet von

Privatdozent Dr. **E. Meyer** und Prof. Dr. **H. Rieder**

in München.

(Unter Mitwirkung von Dr. **G. Maurer** in München.)

4. 1907. Preis M. 15.—

Hyperämie als Heilmittel

von

Prof. Dr. **A. Bier** in Berlin.

Sechste Auflage. 1907. Preis brosch. ℳ 12.—, geb. ℳ 13.50.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

Lehrbuch

der

Speziellen Pathologie und Therapie

der

inneren Krankheiten

Für Studierende und Ärzte

von

Dr. Adolf Strümpell

o. ö. Professor und Direktor der medizinischen Klinik an der Universität Leipzig.

Zwei Bände.

Mit 223 Abbildungen im Text und 6 Tafeln.

Siebzehnte neu bearbeitete Auflage.

gr. 8. Preis M. 20.—, geb. M. 24.—.

Die ärztliche Begutachtung

in Invaliden- und Krankenversicherungssachen.

Zum praktischen Gebrauch für Ärzte, Krankenkassen und Verwaltungsbehörden

von

Assessor Seelmann.

gr. 8. 1908. Preis ℳ 2.50.

Die pathologischen histologischen Untersuchungsmethoden

von Prof. Dr. **G. Schmorl.**

Geh. Medizinalrat und Prosektor am Stadtkrankenhause zu Dresden.

Fünfte neubearbeitete Auflage.

gr. 8. 1909. Preis M. 8.75, geb. M. 10.—.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

Fünfte neubearbeitete Auflage

Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden

von

Prof. Dr. **G. Schmorl,**
Geh. Medizinalrat und Prosektor am Stadtkrankenhause zu Dresden.

Preis M. 8.75, gebunden M. 10.—

Prager medizinische Wochenschrift: Kaum 2 Jahre sind seit dem Erscheinen der vorigen Auflage dieses mit Recht so außerordentlich geschätzten Leitfadens vergangen und schon hat die ununterbrochen fortschreitende histologische Technik das Erscheinen einer neuen bedingt.

Zentralblatt für Chirugie: Die neue Auflage hat verschiedene Erweiterungen und Ergänzungen erfahren, und darf wohl für sich einen dominierenden Platz unter den mit der gleichen Materie sich befassenden Werken in Anspruch nehmen.

St. Petersburger medizinische Wochenschrift: Der vierten Auflage dieses in Laboratorien unentbehrlichen Buches ist jetzt nach 2 Jahren die fünfte gefolgt und bringt außer den alteingebürgerten Methoden manches Neue, was sich in der Praxis seitdem bewährt hat.

Medizinische Klinik: Nach kaum 2 Jahren ist die neubearbeitete Auflage des bekannten und unentbehrlichen Buches erschienen, das einer empfehlenden Besprechung nicht bedarf.

†

M. Jaffe

Am 26. Oktober verschied kurz nach Vollendung des 70. Lebensjahres Max Jaffe, ordentlicher Professor der Pharmakologie und physiologischen Chemie in Königsberg.

Jaffe war Mitherausgeber dieser Zeitschrift seit ihrer Begründung.

Jaffe gehörte der Berliner Schule aus den sechziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts an und es sind einerseits Traube andererseits Kühne, der damals, in Virchow's Institut die physiologische Chemie vertrat, welche bestimmend auf ihn eingewirkt haben. Von der Traubeschen Klinik stammen seine Beziehungen zu Leyden her, dem er 1865 als Assistenzarzt nach Königsberg folgte. In dieser Stelle blieb Jaffe, bis ich 1872 Leydens Nachfolger wurde; in dem Semester des Interregnums hat er mit vielem Eifer und großen Beifall die medizinische Klinik geführt.

Jaffes Entwicklung erscheint hiernach mit aller Bestimmtheit auf die Klinik gerichtet, und doch ist es nicht so, daß er seiner ursprünglichen, eigentlichen Richtung untreu geworden wäre, als er nun zunächst als außerordentlicher Professor den Lehrstuhl für physiologische Chemie und bald, nach Cruses Tode, die ordentliche Professur für Pharmakologie und physiologische Chemie übernahm. Denn so lieb ihm die praktische Medizin war und mit so großem Erfolge er seine Arbeit in ihren Dienst stellte, die wissenschaftlichen Probleme hat er sich vom Anfang an bei der physiologischen Chemie geholt. Seine erste, keineswegs wertlose Arbeit gehört der Diabetesforschung an; schon mit seiner zweiten Veröffentlichung aber (Identität des

von ihm aus einer apoplektischen Hirncyste dargestellten Hämatoidin mit Bilirubin) betritt er das schwierige Gebiet der tierischen Farbstoffe, dessen für die Pathologie wichtigsten Teil — ich meine die Harnfarbstoffe — er mit solchem Erfolge, wie kein Zweiter bearbeiten sollte. Wir danken ihm die Entdeckung und Kenntnis des Urobilin; seine Methode der quantitativen Indikanbestimmung im Harne, bahnte ihm den Weg zu den hochwichtigen Untersuchungen über die Ausscheidung dieses Harnfarbstoffes in physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Sie lehrten die Abstammung des Indikan vom Indol und die Entstehung dieses aus den Produkten der Pankreasverdauung bei den Fäulnisprozessen im Darme kennen. Diese Arbeit ist für die Pathologie großer Gebiete der Darmkrankheiten epochemachend geworden, Jaffe hat die Wichtigkeit seiner Funde für die Klinik mit scharfem Blicke erkannt, und die Rolle, welche sie in der Diagnostik, vor allem der Darmundurchgängigkeit zu spielen berufen waren, sichergestellt, den weiten Perspektiven, die sich ihm hier in das Gebiet der Klinik öffneten, ist er nicht gefolgt. Das chemische Laboratorium hat ihn festgehalten, und eine Arbeit von ihm weiß ich zu nennen, die nicht durchaus dorthin gehört: Die in Gemeinschaft mit Leyden ausgeführte Untersuchung der „putriden Sputa". Sie birgt Tatsachen von bleibendem Wert.

So war es zu erwarten, daß Jaffe von den beiden Lehrfächern, deren Vertretung ihm oblag: Physiologische Chemie und Pharmakologie, sich in der Forschung fast ausschließlich jener widmen werde. Doch liegen seine Temata häufig auf der Grenze beider Disziplinen und zeigen deren nahe Verwandtschaft: Werden dem tierischen Organismus Körper einverleibt, die ihn nicht unzersetzt und wirkungslos passieren, so werden zwei Reihen von Vorgängen ausgelöst, die jede für sich Gegenstand der Forschung sein können: Einmal die Wirkungen, welche der eingeführte Körper auf die Funktionen des Tieres äußert — ihre Erforschung ist die nächste und geläufige Aufgabe der Pharmakologie — und die chemischen Vorgänge, welche der eingeführte Körper bei seinem Durchgang durch den Organismus hier anregt und die Zersetzungen, welche er selbst dabei erleidet. Diese chemischen Vorgänge kann man zu einem großen Teile aus den Umwandlungsprodukten erkennen, die nach der Einverleibung solcher Körper im Harne auftreten. Die Chemie des Harnes, in diesem hohen Sinne, ist es, die Jaffe vor allem beschäftigt hat. Seine Arbeiten, die sich durch ganz besondere Zuverlässigkeit auszeichnen, haben eine große Zahl überraschender Tatsachen geliefert uud neue wichtige Vorgänge des intermediären Stoffwechsels kennen gelehrt und aufgeklärt. Unter den Erforschern dieses schwierigen Gebietes steht Jaffe unzweifelhaft in allererster Reihe.

In Jaffes Art spielte das Gemütsleben eine große Rolle. Wenn ich auch hier, wo es sich um seine wissenschaftliche Bedeutung handelt, mich nicht in diese Seite seines Wesens vertiefen darf — das Bild des Verewigten bliebe zu unvollständig, wollte ich dessen nicht gedenken! Schon seine Anhänglichkeit an die praktische Medizin, die Hingebung, mit der er sich seiner Praxis und seinen Kranken widmete, ist so zu verstehen. Vor allem äußert sich jene seine schöne Eigenschaft in einem Zuge seiner Persönlichkeit, der ihn uns als Mensch und als Forscher gleich sympathisch macht: Jaffes Arbeit blieb stets eine freie, reine Äußerung seiner Natur. Sie galt nur treuer Pflichterfüllung und der Befriedigung seines Forschungstriebes. Nie hat er sie anderen bewußt egoistischen Zwecken dienstbar gemacht.

Baden-B., 14. Dezember 1911. Naunyn.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig

Am 30. November 1911 ist erschienen:

Die zweite unveränderte Auflage,
das 6. bis 10. Tausend von:

Ernst von Bergmann

von Arend Buchholtz

Mit Bergmanns Kriegsbriefen von 1866, 1870/71 und 1877 sowie tagebuchartigen Briefen aus San Remo über die Krankheit Kaiser Friedrichs

40 Bogen Großoktav. Mit zwei Porträts von Ernst von Bergmann

Preis elegant gebunden M 13.75

Auf Wunsch der Familie v. Bergmann hat der ihr verwandte Stadtbibliothekar zu Berlin Dr. Arend Buchholtz eine Biographie Ernst von Bergmanns verfaßt. Sie wendet sich nicht an ein ausschließlich ärztliches Publikum, sondern an die weiten Kreise unsres Volks, die hier aus dem reichen und stürmischen Leben eines hervorragenden Gelehrten und Menschen fesselnd unterhalten und unterrichtet werden. Mit Absicht läßt der Verfasser sehr oft Bergmann selbst das Wort nehmen, denn alles, was er sagt und schreibt, hat einen eigenartigen Reiz und kein anderer medizinischer Schriftsteller übertrifft ihn an Schwung und freiem Flug der Gedanken und an Kraft, Lebendigkeit und souveräner Beherrschung der Sprache. So sind schon seine Wiener Jugendbriefe (1865) über seine dortigen Studien und den Verkehr mit Wiener Gelehrten, die Wiener Theater usw. voll bestrickender Anmut, und vollends sind es seine Reisebriefe aus Rußland, Spanien und Konstantinopel.

Von dem livländiſchen Boden, worin Bergmann wurzelte, geht die Darſtellung aus, führt den Leſer über Dorpat, wo er einer der glänzendſten Vertreter ſeiner Wiſſenſchaft und Kunſt war, in die drei Kriege, an denen er teilgenommen hat, und dann nach Würzburg und Berlin. Seine Kriegsbriefe von 1866, 1870/71, 1877 feſſeln ebenſo durch ergreifend dargeſtellte Szenen aus dem Kriegsleben wie durch wunderbar belebte landſchaftliche Schilderungen und eine liebevolle Kleinmalerei harmloſer oder heiterer Begebniſſe.

Voll zur Geltung kommen aber auch Bergmanns wiſſenſchaftliche Bedeutung, ſeine kliniſch-operative und ſeine Lehrtätigkeit; ebenſo alle ſeine vielen außerberuflichen Lebensbetätigungen, ſeine Beziehungen zu Kaiſer Wilhelm II., zum Kultusminiſter v. Goßler, zum Miniſterialdirektor Althoff, zu Langenbeck, Virchow, Karl Gerhardt, Robert Koch, zum Sanitätskorps des preußiſchen Heers, zur Deutſchen Geſellſchaft für Chirurgie uſw.

Eine ernſte Zeit deutſcher Geſchichte ſchildern uns die bisher völlig unbekannten ausführlichen Briefe Bergmanns über die Krankheit Kaiſer Friedrichs, die er aus San Remo ſeiner Frau geſchrieben hat. Sie ſind mit der ungeſchminkten Wahrheit, die ſie atmen, eine überaus wichtige und wertvolle Geſchichtsquelle wie für die Leidenszeit des Kaiſers ſo für die Kenntnis der Bergmann auszeichnenden Eigenſchaften.

Als Beiſpiel der lebensvollen Darſtellung drucken wir auf der letzten Seite dieſes Proſpektes einige Briefe Bergmanns aus dem Kapitel „Die Krankheit Kaiſer Friedrichs" ab.

Aus dem Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig beſtelle ich und erbitte mir die Zuſendung durch die Buchhandlung von

.....

.....

.....Exempl., Buchholtz, Ernſt von Bergmann

Gebunden . . . . . M 13.75

Gegen Nachnahme — Betrag folgt nach Erhalt

Ort und Datum: Name:

.....

Poeſchel & Trepte, Leipzig 68. 11. 11. 50000

Die Aufnahme der ersten Auflage dieses Buches bei Publikum und Presse war geradezu überwältigend. Die hohe Auflage von 5000 Exemplaren, die am 26. Oktober 1911 ausgegeben wurde, ist nach Verlauf von 3 Wochen bereits vollständig vergriffen.

Aus der Fülle eingegangener Rezensionen und spaltenlanger Artikel in der Tagespresse können wir nachstehend nur kurze Proben geben, die den Beweis liefern mögen, welchen hervorragenden Anteil die Biographie Ernst von Bergmanns unter den Memoiren-Werken aller Zeiten einnehmen wird.

Augsburger Abendzeitung: Kein würdigeres Denkmal konnte Ernst von Bergmann, dem großen Meister der Chirurgie und prachtvollen Menschen, gesetzt werden, als die schöne Biographie, die Arend Buchholtz ihm gewidmet hat.

Berliner Lokal-Anzeiger: 4½ Jahr sind seit dem Tode des berühmten Chirurgen Ernst von Bergmann verflossen, der in den 25 Jahren seiner glänzenden Berliner Wirksamkeit bei unseren drei Kaisern eine ärztliche Vertrauensstellung einnahm und während der Krankheit Kaiser Friedrichs eine führende Rolle gespielt hat. Jetzt veröffentlicht Arend Buchholtz eine sehr liebevoll gehaltene Biographie seines engeren Landsmannes, in der er an der Hand von tagebuchartigen Aufzeichnungen und Briefen ein großzügiges Bild von dem Werdegang und der Lebensarbeit des Verstorbenen entwirft.

Berliner Morgenpost: In unserem Sonntags-Feuilleton brachten wir aus dem soeben erschienenen Buch „Ernst von Bergmann" die Erinnerungen des großen Gelehrten an seinen Aufenthalt in Konstantinopel zum Zweck der Operation der Sultanstochter. Heute lassen wir an dieser Stelle aus dem gleichen Werk die historisch bedeutenden Aufzeichnungen folgen, die Bergmann am Krankenlager des Kaiser Friedrich gemacht hat und in denen er die verzweifelte Lage des hohen Patienten anschaulich schildert.

Berliner Neueste Nachrichten: Soeben ist im Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig ein Buch erschienen, das uns neue Einblicke in die Krankheitsgeschichte Kaiser Friedrichs gestattet. Es ist ein Lebensbild Ernst von Bergmanns, verfaßt von Arend Buchholtz. Das Buch bietet auch sonst eine Fülle interessanten Stoffes, so sind schon Bergmanns Wiener Jugendbriefe 1865 voll bestrickender Anmut und vollends sind es seine Reisebriefe aus Rußland, Spanien und Konstantinopel usw.

Berliner Tageblatt: Den Entwickelungsgang einer bedeutenden Persönlichkeit zu verfolgen, den günstigen Untergrund kennen zu lernen, von dem aus sie ihren Ausgang genommen, ihre Entwickelungsweise endlich zu beobachten, und an ihren Früchten zu ermessen: das gewährt nicht nur einen ästhetischen Genuß, das bedeutet für den Nachdenker einer solchen Gesamterscheinung auch einen hohen ethischen Gewinn. Mit dieser Empfindung erfüllte uns die Lektüre des in jedem Betrachte schönen Buches, das Herr Arend Buchholtz abzufassen in der Lage war.

Nun also zu meiner Nacht! Indessen, das muß auf morgen bleiben, denn in der nächsten Nacht teile ich mit Bramann die Wache.

Wie liebenswürdig die Natur des Kronprinzen ist, sollst Du doch noch heute erfahren. Als ich die Nachtwache antrat, schrieb er die Worte, die Du auf dem hier eingeschlossenen Zettel lesen kannst. („Daß Sie die Nacht für mich wachen, macht mich unglücklich.") Ich sagte: „Gestatten Sie mir, glücklich zu sein durch das wenige, was ich zur Erleichterung Ihres Leidens tun kann." Dann klopfte er mir auf die Schulter, behielt lange Zeit meine Hand in der seinigen und sah mich feuchten Auges unverwandt an, bis er die Lider über seine müden Augensterne sinken ließ!

13. Februar. Wundervoll großartig breitet sich das Meer vor mir aus, das ewige, in Äther und Ferne verschwindende. Ein Kranz hoher Berge umzieht das Tal, das die hundert und mehr Villen sowie die an den Fels geklebte uralte italienisch gebaute Stadt San Remo einschließt, und wohl an einem der schönsten Punkte liegt, geradezu in einem Wald von Dattelpalmen, Ölbäumen, Eukalyptus und andern mir kaum bekannten hohen, mächtigen Gewächsen, die Villa Zirio. Eine Stufe tiefer an dem terrassenförmig aufsteigenden Ufer liegt das Hotel Méditerranée und unter ihm, seinen Garten bespülend, das Meer.

Der Dienst bei dem Kronprinzen ist geordnet: alle sechs Stunden ein andrer Arzt. Nachts wollen sich noch einige Zeit im Dienste bloß Bramann und ich teilen. Um neun Uhr morgens und neun Uhr abends Zusammenkunft aller, Verbandwechsel, Reinigung der Kanüle usw. Die innere Kanüle wird nach jedem heftigen Hustenanfall gewechselt. Die Anfälle werden jetzt schon immer seltener und hoffentlich bald ganz aufhören. Ich denke mir, daß in vierzehn Tagen eine genaue innere Untersuchung wird stattfinden können. Bekomme ich dann, woran ich nicht zweifle, ein deutliches Bild der Krankheit, so ist meine Aufgabe erfüllt, dann denke ich nach Hause zu fahren. Bei dem guten Kräftezustand des hohen Herrn rechne ich auf ein verhältnismäßig günstiges Frühjahr. Schwerer wird alles erst im Laufe des Sommers wohl werden.

14. Februar. Um achteinhalb große Konsultation. Zum erstenmal eine sehr höfliche, aber auch scharf akzentuierte Auseinandersetzung mit Mackenzie. Es zeigt sich nämlich hin und wieder Blut im Auswurfe; meiner bestimmten Ansicht nach läuft das aus dem durch und durch wunden Kehlkopfe hinab. Die andre Möglichkeit, daß die Lungen affiziert sind durch Ansaugung brandiger Teile aus dem Kehlkopfe, halte ich deswegen für ausgeschlossen, weil die Temperatur gestern abend 37,4, heute 37, die Respiration 20 und die Pulsfrequenz 64 waren. Mackenzie, der mir wieder sagte: „Ja, es ist sehr wahrscheinlich, daß das Blut aus dem Kehlkopfe herabgeflossen ist", ging

XIX.

Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Basel.

Zur Mechanik der Atembewegungen.

Von

Dr. **Eug. Bernoulli**, Assistent des Instituts.

In seiner Arbeit: Zur Mechanik der Atembewegungen, beschreibt Jaquet[1]) eine pneumatische Kammer, die Miescher nach den Angaben von H. F. Williams konstruiert hat. Das Prinzip dieses Apparates besteht darin, daß durch rhythmische Einwirkung von verdünnter und verdichteter Luft auf die Körperoberfläche einer im Apparate luftdicht eingeschlossenen Person, welche mit einem Mundstück Außenluft atmet, passive Atembewegungen hervorgerufen werden.

Die Mieschersche Kammer wirkt im Prinzip gleich wie die bisher in der Pneumatotherapie üblichen Apparate (von Waldenburg, Geigel-Mayer, Högyes u. a.) durch Herstellung einer Druckdifferenz zwischen Lungenalveolen und Körperoberfläche. Sie unterscheidet sich aber dadurch von ihnen, daß nicht die Atemluft verdünnt und verdichtet wird, sondern die auf die Körperoberfläche wirkende Kammerluft. Es handelte sich darum, festzustellen, ob zwischen diesen beiden Versuchsanordnungen ein prinzipieller Unterschied besteht oder ob gleiche Wirkungen erzielt werden, wenn die Druckschwankungen sich zuerst auf die Körperoberfläche statt intrapulmonär geltend machen.

Wie schon Jaquet gezeigt hat, ist eine verschiedene Wirkung wohl denkbar, da die Elastizität der Thoraxwand keine ideale ist. Durch den Widerstand des Brustkorbs, der individuellen Schwankungen unterworfen ist, kommt kein momentaner Ausgleich der Druckdifferenz zustande, und dadurch kann sich möglicherweise eine andere Wirkung, besonders auf den Kreislauf geltend machen. Zur Unter-

1) Schmiedeberg-Festschrift, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908.

suchung dieser Frage eignet sich die Mieschersche Kammer in vorzüglicher Weise, da man mit ihr die beiden Versuchsbedingungen in einfachster Weise herstellen kann. Sitzt die Versuchsperson im Kasten drin, so wird der Druck auf die Körperoberfläche verändert, setzt man sie aber außerhalb der Kammer und verbindet das Mundstück mit dem Kammerinnern, so wird der Alveolardruck beeinflußt bei konstant bleibendem Außendruck.

Die Mieschersche Kammer bietet dann noch einen weiteren Vorteil gegenüber den oben erwähnten Apparaten, nämlich den, daß die Druckschwankungen nicht plötzlich eintreten, was besonders auf den Puls störend und unberechenbar wirkt, sondern daß es der Experimentator in der Hand hat, die Druckschwankungen mit beliebiger Geschwindigkeit erfolgen zu lassen. Dadurch wird nach unsern Erfahrungen eine rein passive Atmung überhaupt erst ermöglicht. Langsam erfolgende Druckschwankungen erlauben dann auch die Anwendung von größeren Druckdifferenzen. Nach Waldenburgs Angaben sollen dieselben $\pm$ 1/40 Atmosphäre d. i. $\pm$ 19 mm Quecksilber nicht überschreiten. Bei unsern Versuchen wurden erst negative Drucke von -30 bis -35 mm Hg unangenehm empfunden, während positive Drucke leicht bis $+40$ mm Hg angewendet werden konnten.

Jaquet (l. c.) teilte bereits einige Versuche mit dieser Mieschersehen Kammer mit, die indessen bloß den Zweck verfolgten, die Leistungen des Apparates vor Augen zu führen. Wir wollten diese Versuche vervollständigen unter möglichster Vermeidung der Fehlerquellen.

In den vorliegenden Untersuchungen stellten wir uns die Aufgabe, das Verhalten des Thorax verschiedener Individuen von verschiedenem Alter bei rein passiver Atmung zu untersuchen;

zweitens wollten wir die individuellen Grenzen der Leistungsfähigkeit der Atemmuskulatur feststellen, indem wir unsere Versuchspersonen veranlaßten, einen gegebenen positiven oder negativen Druck durch eine aktive Atembewegung zu überwinden, wobei wir für jeden Druck den Ausfall an Lungenkapazität feststellten; gleichzeitig bestimmten wir, bei welchem Drucke die Leistungen der passiven Atmung denjenigen der aktiven Atembewegung gleichkommen;

drittens verglichen wir die passive Atmung bei Versuchen in und außerhalb der Kammer;

endlich kam es uns auch darauf an, festzustellen, ob und in welcher Weise die passiven Atembewegungen bei den verschiedenen Versuchsanordnungen auf den Kreislauf einwirken.

I. Versuche bei passiver Atmung in der Kammer.

Wir wählten die gleiche Versuchsanordnung, die Jaquet bei den Vorversuchen benutzt hat. Die Versuchsperson sitzt in der Kabine eingeschlossen; das Mundstück ist mit einem außerhalb der Kammer befindlichen genau kalibrierten Spirometer verbunden, dessen Bewegungen graphisch aufgeschrieben werden. Ein Dreiweghahn, der zwischen Spirometer und Kammer eingeschaltet ist, gestattet außer der Verbindung der Versuchsperson mit dem Spirometer eine direkte Verbindung mit der Außenluft und eine Verbindung des Spirometers mit der Außenluft, sodaß nach je 4—5 Atemzügen die Luft in demselben erneuert werden kann, während die Versuchsperson aktiv Außenluft atmet.

Bei diesen Untersuchungen zeigten sich eine Reihe recht störender Versuchsfehler, die genau festgestellt werden mußten, da ihre Vernachlässigung zu vollständig fehlerhaften Ergebnissen führt. Beim Vergleich unserer ersten Resultate zeigten sich solch hochgradige Abweichungen der einzelnen Versuche untereinander, daß es fraglich schien, ob eine rein passive Atmung möglich sei. Durch Übung besserten sich aber die Ergebnisse und stimmten bald wenigstens für die mittlern Werte überein. Schwierigkeiten blieben besonders für die kleinen und ganz großen Druckschwankungen, ferner für alle Atmungen welche vom Atmosphärendruck (= Druck 0) ausgingen. Es kam hier leicht zu einer aktiven oder reflektorischen Mitbetätigung der Atemmuskulatur, die in Unregelmäßigkeiten oder in kleinen Zacken an der Kurve zum Ausdruck kam. Die kleinen Atmungen fielen aus Luftmangel meist etwas zu groß aus, besonders die letzten einer Serie; das gleiche trat ein, wenn zu langsam geatmet wurde und die Atmung dem natürlichen Rhythmus nicht genügend angepaßt war. Umgekehrt fielen die Atmungen zu klein aus, wenn die Lungen zu rasch gefüllt wurden, indem dadurch ein aktiver Widerstand ausgelöst wurde. Durch große Inspirationen wurden ferner leicht aktive Exspirationen hervorgebracht, wahrscheinlich reflektorisch durch Vagusreizung nach dem Hering-Breuerschen Gesetz. In den beiden letzten Fällen konnte der Fehler durch ruhigere Inspiration verbessert werden. Der Druckausgleich zwischen der Lungen- und der Kammerluft erfolgt im allgemeinen sehr rasch, und zwar besonders bei jugendlichen Individuen, während bei älteren Personen ein verlangsamter Ausgleich beobachtet wird. Besonders deutlich tritt dies bei starken positiven Drucken in Erscheinung, d. h. die elastische Nachwirkung dauert länger an. Diese lange Dauer der Exspiration kann Luft-

hunger bedingen, so daß es nicht ganz leicht ist, hier gute Werte zu erhalten.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß nur von durchaus geübten Versuchspersonen ein Resultat zu erwarten war und daß bei der Analyse der Kurven nicht einfach das Mittel aus einer Anzahl von Versuchen gezogen werden konnte, sondern daß es zunächst einer sorgfältigen Ausscheidung aller Kurven bedurfte, welche irgendwelche Unregelmäßigkeiten zeigten. Gut geschriebene Kurven, besonders aus mittleren Atemgrößen, stimmten unter sich gut überein; der Fehler lag im allgemeinen nicht über $\pm$ 0,1 l. Wo stärkere Abweichungen vorhanden waren, konnte die aktive Mitbeteiligung der Muskulatur, wie schon erwähnt, aus Unregelmäßigkeiten der Spirometerkurve erkannt werden; in einem Selbstversuch konnte ich sie auch während der Atmungen direkt beobachten. Solch abweichende Werte wurden natürlich für die Berechnung außer acht gelassen. Die Versuche wurden stets so lange wiederholt, bis eine genügende Anzahl übereinstimmender Kurven vorhanden war. Es soll hier noch erwähnt werden, daß unsere Experimente meistens morgens nüchtern ausgeführt wurden.

Als Beispiel will ich hier zunächst einen Selbstversuch folgen lassen. In der ersten Rubrik der Tabelle S. 317 findet sich die Größe der angewandten Druckschwankung, die sich zwischen 5 und 45 mm Hg bewegt. Für jede Druckschwankung sind verschiedene Kombinationen möglich, je nachdem der Anteil des positiven oder negativen Druckes ein größerer ist; diese Kombination ist in der zweiten Rubrik angegeben. Der Nullpunkt ist gleich dem Atmosphärendruck. In der dritten Rubrik sind die durch die Spirometerkurve erhaltenen Atemgrößen verzeichnet.

Aus den Zahlen ersehen wir, daß unter günstigen Bedingungen eine rein passive Atmung möglich ist, d. h. daß die Ausdehnung von Thorax und Lunge dabei ihrer Elastizität entsprechend erfolgt. Das geht am besten daraus hervor, daß wir eine beliebige, nicht vom Druck 0 ausgehende Atemgröße jeweils in zwei Komponenten zerlegen können, eine positive und eine negative, deren Summe das Atemvolumen bei der entsprechenden Druckschwankung darstellt. Nehmen wir z. B. bei einer Druckschwankung von 40 mm $+25 - 15 = 3.15$ l, so finden wir, daß $0 + 25 = 1.5$ und $0 - 15 = 1.65$ l entspricht; $1{,}5 + 1.65 = 3.15$. Oder nehmen wir bei einer Druckschwankung von 35 mm $15 - 20 =$ 3.1 l, so können wir uns diese Größe zusammengesetzt denken aus $0 + 15 = 1.1$ (im Mittel) und $0 - 20 = 2.0$, das macht 3,1. Das Gleiche können wir für die übrigen Atemvolumina feststellen.

Fall IV.

28 Jahre alt. Lungenkapazität 3.9 l.

Druckschwankung in mm Hg		Atemvolumen in Litern	Druckschwankung in mm Hg		Atemvolumen in Litern
5	0—5	0.6	**30**	15—15	2.75
	+5—0	0.5		20—10	2.45
10	0—10	1.15		25—5	2.1
	5—5	1.1		30—0	1.6
	10—0	0.85	**35**	0—35	2.55—2.6
15	0—15	1.65		5—30	2.95
	5—10	1.6—1.65		10—25	3.15
	10—5	1.4—1.45		15—20	3.1
	15—0	1.0—1.2		20—15	2.95
20	0—20	2.0		25—10	2.65
	5—15	2.15		30—5	2.2
	10—10	2.0		35—0	1.6
	15—5	1.7	**40**	5—35	3.1
	20—0	1.3		10—30	3.3
25	0—25	2.3		15—25	3.4
	5—20	2.5		20—20	3.3
	10—15	2.4—2.5		25—15	3.15
	15—10	2.25		30—10	2.75
	20—5	1.9		35—5	2.2
	25—0	1.5	**45**	10—35	3.45
30	0—30	2.45		15—30	3.55
	5—25	2.8		20—25	3.6
	10—20	2.85		25—20	3.5
				30—15	3.25—3.3
				35—10	2.75

Der eben beschriebene Versuch wurde in gleicher Weise bei 10 Versuchspersonen wiederholt, jedoch konnten nur in sechs Fällen brauchbare Resultate erhalten werden. Sie betreffen lauter Personen mit normal gebautem Thorax; außer Fall VI waren alle auch sonst völlig gesund. Die besten Resultate ergaben die Versuche I—IV. Versuchsperson I ist ein 13jähriger Knabe, II eine weibliche Person von 23 Jahren, III und IV sind Männer im Alter von 28 Jahren. Es handelt sich also dabei um relativ jugendliche Individuen mit vollkommen elastischem Thorax. In allen Fällen ließ sich die Zerlegung der erhaltenen Atemvolumina in ihre positiven und negativen Komponenten leicht durchführen, da die meisten gefundenen Werte auf 0,1 l mit den berechneten übereinstimmten. Abweichungen von $\pm$ 0,15 und mehr wurden unter 48 Zahlen in Fall I 8 mal, in Fall

II 4 mal und in Fall III 6 mal gefunden. Weniger gut war die Übereinstimmung, die in den beiden übrigen Fällen V und VI gefunden wurde. Es handelt sich bei diesen um zwei ältere Versuchspersonen von 45 bezw. 48 Jahren. Ich lasse deshalb Fall V hier folgen:

Fall V

45 Jahre alt — Lungenkapazität 3.7 l.

Druckschwankung in mm Hg		Atemvolumen in Litern		Druckschwankung in mm Hg		Atemvolumen in Litern	
5	0—5	0.55		**30**	15—15	2.6	
	5—0	0.5			20—10	2.2	(2.35)
10	0—10	1.0			25—5	2.05	
	5—5	1.05			30—0	1.55	
	10—0	0.8		**35**	0—35	2.35	(2.55)
15	0—15	1.2	(1.5)		5—30	3.0	
	5—10	1.5			10—25	3.05	
	10—5	1.35			15—20	3.1	
	15—0	1.1			20—15	2.85	
20	0—20	1.8	(2.0)		25—10	2.35	(2.5)
	5—15	1.9	(2.0)		30—5	2.1	
	10—10	1.8			35—0	1.6	
	15—5	1.45	(1.65)	**40**	5—35	3.05	
	20—0	1.3	(1.35)		10—30	3.3	
25	0—25	1.9	(2.25)		15—25	3.45	(3.35)
	5—20	2.4	(2.5)		20—20	3.45	(3.35)
	10—15	2.3			25—15	3.0	
	15—10	2.1			30—10	2.55	
	20—5	1.7	(1.9)		35—5	2.1	(2.15)
	25—0	1.3	(1.5)	**45**	10—35	3.4	(3.35)
30	0—30	2.3	(2.5)		15—30	3.7	(3.6)
	5—25	2.75			20—25	3.7	(3.6)
	10—20	2.8			25—20	3.5	
					30—15	3.2	(3.05)
					35—10	2.7	(2.6)

Wenn wir den Versuch machen, die Atemvolumina in ihre positiven und negativen Komponenten zu zerlegen, so finden wir auch hier eine Anzahl gut übereinstimmender Werte, z. B. ergibt sich für die Druckschwankung 25 mm $15 - 10 = 2.1$ l und für ihre Komponenten $0 + 15 = 1.1$ und $0 - 10 = 1{,}0$. Die meisten Werte stimmen jedoch nicht. Nehmen wir z. B. bei der gleichen Druckschwankung $10 - 15 = 2.3$, so finden wir bei $0 + 10 = 0.8$ und bei

$0 - 15 = 1.2$, zusammen also nur 2.0 statt 2.3. Setzen wir aber in dieser Rechnung statt $0 - 15 = 1.2$ das nahe liegende $5 - 10 = 1.5$, so erhalten wir einen gut stimmenden Wert. Ähnlich finden wir bei andern Druckschwankungen durch Einsetzen naheliegender Atemvolumina gut stimmende oder zu hohe Werte für die Komponenten. Zum Beispiel:

	$0 + 20 = 1.3$	$0 + 20 = 1.3$
$20 - 25 = 3.7$	$0 - 25 = 1.9$	$5 - 20 = 2.4$
	3.2	3.7
	$0 + 25 = 1.3$	$20 - 5 = 1.7$
$25 - 20 = 3.5$	$0 - 20 = 1.8$	$5 - 15 = 1.9$
	3.1	3.6
	$0 + 5 = 0.5$	$0 + 5 = 0.5$
$5 - 30 = 3.0$	$0 - 30 = 2.3$	$5 - 25 = 2.75$
	2.8	3.25

Wir können daraus schließen, daß hauptsächlich die negativen Werte, welche von 0 ausgehen, also $0 - 15$, $0 - 20$, $0 - 25$ etc. zu tief gefunden wurden. Dadurch ist natürlich eine Zerlegung der übrigen Atemvolumina in ihre Komponenten sehr erschwert. Sie läßt sich aber dadurch bewerkstelligen, daß man von gut übereinstimmenden Werten ausgeht und von hier aus die zu niedrig gefundenen Größen berechnet. Gehen wir von dem oben erwähnten Beispiel aus, so stimmen die Atemgrößen $15 - 10 = 2.1$, $0 + 15 = 1{,}1$, $0 - 10 = 1.0$ unter sich gut überein. Wir schließen daraus, daß die Größe $0 + 15 = 1.1$ richtig sei. Nun ist

$15 - 15 = 2.6$ daraus ergibt sich für $0 - 15 = 1.5$
$15 - 20 = 3.1$ „ „ „ „ $0 - 20 = 2.0$

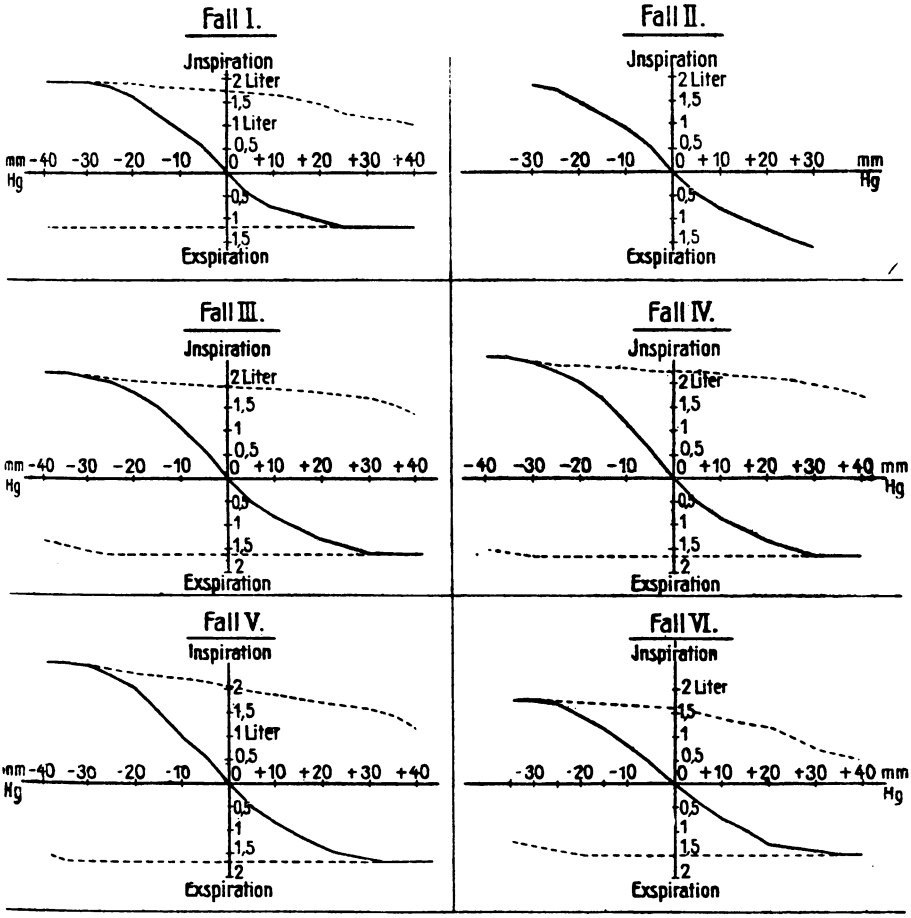
Oder die Atemgrößen $10 - 10 = 1.8$, $0 - 10 = 1.0$, $0 + 10 = 0.8$ stimmen unter sich; $10 - 25 = 3.05$, daraus ergibt sich: $0 - 25 = 2.25$. Zum gleichen Resultat kommen wir, wenn wir von $5 - 25 = 2.75$ ausgehen, da $0 + 5 = 0.5$, so finden wir für $0 - 25$ ebenfalls 2.25. Die auf solche Weise berechneten Zahlen sind in der Tabelle hinter den gefundenen in Klammern eingetragen. Abweichungen zwischen berechneten und gefundenen Zahlen, die 0.15 überschreiten, finden wir bei folgenden Druckschwankungen: $0 - 15$, $0 - 20$, $15 - 5$, $0 - 25$, $20 - 5$, $25 - 0$, $0 - 30$, $0 - 35$. Es sind darunter hauptsächlich die negativen Druckschwankungen von 0 aus und einige positive von 0 und -5 aus.

Eine Erklärung für diese Tatsache ist nicht leicht. Möglicherlicherweise handelt es sich um wechselnde Widerstände durch ein etwas aufgetriebenes Abdomen, die deswegen gerade beim Druck 0 störend wirken, weil sich bei dieser Druckgröße der intraabdominale Druck auf das Zwerchfell störend geltend machen kann, während er bei größern positiven oder negativen Drucken leicht überwunden wird. Dafür, daß in diesem Fall ein wechselnder Widerstand im Abdomen tatsächlich vorhanden war, scheint auch die Untersuchung der Lungenkapazität zu sprechen, die jeweils vor und nach den Versuchen gemacht wurde. Es konnten dabei an verschiedenen Versuchstagen folgende Größen gefunden werden: 3.6, 3.7, 3.55, 3.65, 3,75 l. Andere Versuchspersonen zeigten während der Dauer unserer Versuche keine Schwankungen der Lungenkapazität, die 0.1 l überschritten, nur ausnahmsweise wurde eine solche von 0.15 l gefunden.

Es mag hier erwähnt werden, daß unser Fall V identisch ist mit Fall II der bereits zitierten Jaquetschen Versuche (cf. S. 3). In jenem ersten Versuche von Jaquet fällt auf, daß die passiven Inspirationen bei den höchsten negativen Drucken eine größere Lungenkapazität ergaben, als die aktive Atmung. Dies konnte in den spätern Versuchen nicht mehr beobachtet werden, indem die aktive Lungenkapazität mit der maximalen passiven Atmung stets übereinstimmte. Wir können diese Erscheinung nur so erklären, daß zur Zeit der ersten Versuche bei der betreffenden Versuchsperson eine gewisse Steifigkeit des Brustkorbes bestand, sodaß die aktive Anspannung der Inspirationsmuskeln denselben nicht vollständig auszuweiten vermochten. Auch kommt wahrscheinlich der Umstand in Betracht, daß bei unsern Versuchen lange und zahlreiche vorangehende Übungen stattgefunden haben, sodaß dieser Faktor bei den spätern Experimenten durch die Übung bereits beseitigt war.

Es würde uns zu weit führen, hier die Resultate bei den übrigen Versuchspersonen ausführlich wiederzugeben. Besser als aus langen Zahlenreihen läßt sich der Einfluß der passiven Druckschwankungen auf die Atmung graphisch darstellen. Siehe Figur. Auf die Abszisse eines Koordinatensystems werden die Druckhöhen eingetragen (10 mm Hg = 10 mm), die negativen Drucke nach links, die positiven nach rechts vom Nullpunkt, während man auf die Ordinaten die Atemvolumina aufträgt (1 l = 10 mm), und zwar die Inspirationen nach oben von der durch den Nullpunkt gelegten Abszisse, die Exspirationen nach unten davon. Dabei entspricht die durch den Nullpunkt gelegte Abszisse der gewöhnlichen, rein passiv erfolgenden Exspirationsstellung der Lunge. Durch Verbindung der einzelnen Punkte erhält man so

eine ununterbrochene Kurve, aus der man auf den ersten Blick ersehen kann, innerhalb welcher Grenzen bei einer besimmten Druckschwankung die Atemvolumina wechseln. Nehmen wir z. B. Fall IV, so können wir aus der Kurve ablesen, daß die Schwankung + 10 — 20 einem Atemvolumen von 0.8 + 2.0 = 2.8 l entspricht.



Erklärung: Passive Atmung ausgezogen.
Aktive Atmung punktiert.

Wenn wir unsere sämtlichen Kurven nebeneinander betrachten, so zeigen sie im großen und ganzen eine ziemliche Ähnlichkeit. Sobald man aber etwas näher zu analysieren beginnt, so kommen nicht unwesentliche Unterschiede zum Vorschein. Alle Kurven sind

sich darin ähnlich, daß sie ihre größte Steilheit in dem Abschnitt zwischen 0 und — 5 zeigen, in einer Zone, die der gewöhnlichen Atmung oder der Mittellage der Lunge entspricht. In dieser Zone wird also durch eine Druckschwankung von 5 mm Hg die größte Exkursion hervorgebracht. Etwas weniger steil ist die Kurve in dem Abschnitt zwischen 0 und + 5, und von hier aus nimmt die Kurve nach den positiven Drucken hin immer mehr an Steilheit ab. In ähnlicher Weise zeigt sich eine, wenn auch weniger schnelle Abnahme der Steilheit von — 5 aus nach der negativen Seite hin. Gleiche Druckdifferenzen führen also, zu je höhern Drucken man kommt, eine immer kleinere Volumänderung des Thorax herbei. Die inspiratorischen Lungenkapazitäten sind dabei größer als die, gleichen Druckdifferenzen entsprechenden exspiratorischen. Es gibt — wie am besten aus den Tabellen auf Seite 317 u. 318 ersichtlich ist — für jede Druckschwankung ein Optimum der Wirkung, bei dem der Anteil des negativen Druckes größer ausfällt, als derjenige des positiven. So sehen wir z. B. im Fall V solche Optima bei den Druckschwankungen 5 — 10, 5 — 15, 5 — 20, 10 — 20, 15 — 20.

In diesem Punkt zeigen sich nur unbedeutende individuelle Schwankungen. Diese treten jedoch deutlich hervor, wenn wir den Teil der absteigenden Kurve betrachten, der in eine Gerade übergeht, d. h. die Stelle, bei der die maximalen Exspirationsgrößen erreicht sind. Dieser Punkt wird z B. beim kindlichen Thorax (Fall I) schon bei + 25 erreicht, während er sich bei älteren Personen (Fall V und VI) erst bei + 35 bis + 40 findet. In den übrigen Fällen liegt er dazwischen bei + 30. Auch die Form dieses absteigenden Schenkels läßt gewisse Unterschiede erkennen. Während der Abstieg bei Fall I und II von + 10 an fast gleichmäßig erfolgt, bis das Maximum der Exspiration bei + 25 und + 30 erreicht ist, finden wir bei Fall V und VI diesen regelmäßigen Abstieg nur zwischen + 10 und + 25. Von da an senkt sich die Kurve nur noch langsam, um sich allmählich in eine Gerade zu verlieren. Fall III und IV nehmen auch hier eine Mittelstellung ein. Während der kindliche Thorax also bei positiven Drucken leicht nachgibt, haben wir beim bereits mehr oder weniger starren Thorax des Erwachsenen Widerstände, deren Überwindung größere Druckhöhen erheischen, sodaß die maximale Exspirationsstellung bedeutend später als beim jugendlichen Thorax erreicht wird. Für die Inspirationen bestehen keine so deutlichen individuellen Unterschiede; die maximale Inspirationsstellung wird stets bei — 30 bis — 35 mm Hg erreicht.

Wir haben damit feststellen können, daß es insofern verschiedene

Atemtypen gibt, als bei jüngeren Individuen eine vollständige Exspiration rascher und mit geringerem Kraftaufwand erfolgt, während sie bei älteren Individuen mehr Kraft und Zeit braucht. Auch haben wir gesehen, daß die Methode die Feststellung der optimalen Druckschwankungen gestattet, mit welchen wir eine maximale Ventilation der Lungen für jeden einzelnen Fall bewirken können. Während wir beim jugendlichen, noch vollkommen elastischen Thorax mit relativ geringen positiven Druckwerten eine maximale Exspiration bekommen, müssen wir bei älteren Leuten zur Überwindung der Resistenz des mehr oder weniger starren Brustkorbes höhere Drucke einwirken lassen. Darin liegt ein wesentlicher Vorteil der Mieschersehen Kammer, daß wir mit ihrer Hilfe genau feststellen können, welche Druckwerte im einzelnen Fall die beste Wirkung hervorbringen.

Versuche über die Elastizität der Säugetierlunge wurden bisher nur am ausgeschnittenen Organe gemacht, und zwar von Liebermeister[1]) an Katzenlungen und an einer gesunden und frischen Menschenlunge, ferner von Romanoff[2]) an Kalbslungen. Trotzdem die Versuchsbedingungen ganz andere waren, kam Romanoff insofern zu einem ähnlichen Resultate wie wir, als er feststellen konnte, daß das Intervall, innerhalb dessen die Lunge am dehnungsfähigsten ist, d. h. auf eine kleine Ansaugung hin mit relativ großer Exkursion reagiert, ziemlich genau innerhalb jener Druckwerte liegt, die bei der normalen Atmung in Betracht kommen. Bei forcierter Atmung wird jene Grenze überschritten und es ist dann eine viel stärkere Aktion der Inspirationsmuskeln dazu nötig, um noch eine wesentliche Erweiterung der Lunge zu bewirken. Wie groß die negativen Drucke sind, welche die Inspirationsmuskulatur erzeugen muß, um den elastischen Widerstand von Lunge und Thorax zu überwinden, haben wir durch unsere Versuche feststellen können.

II. Aktive Atmungen gegen Widerstand.

In dieser Versuchsserie, die bei den gleichen Versuchspersonen (mit Ausnahme von Fall II) ausgeführt wurde, bestimmten wir die Leistungsfähigkeit der Inspirations- und Exspirationsmuskeln bei Überwindung eines Widerstandes. Zu diesem Zwecke ließen wir in der Kammer unter wechselndem Druck maximale aktive Atembewegungen ausführen. Jeder Einzelversuch umfaßte eine Reihe von etwa 3—4

1) Zentralbl. für allg. Path. Bd. 18.
2) Arch. für exp. Path. u. Pharm. 64 S. 199.

Atemzügen bei gleichbleibendem Kammerdruck. Wir lassen hier die bei Fall IV erhaltenen Zahlen folgen:

Kammerdruck in mm Hg	Lungenkapazität	Kammerdruck in mm Hg	Lungenkapazität
0	3.9	0	3.9
— 5	3.95	+ 5	3.9
— 10	4.0	+ 10	3.85
— 15	4.0	+ 15	3.8
— 20	4.05	+ 20	3.75
— 25	4.05	+ 25	3.7
— 30	4.1	+ 30	3.6
— 35	4.1	+ 35	3.55
— 40	4.05	+ 40	3.4

Betrachten wir die bei negativen Drucken gewonnenen Zahlen, so sehen wir, daß die Lungenkapazität, die bei gewöhnlichem Atmosphärendruck 3,9 l beträgt, bei wachsendem negativen Druck allmählich zunimmt, um bei — 30 bis — 35 ihr Maximum mit 4.1 l zu erreichen und dann wieder etwas abzunehmen. Bei den positiven Drucken sehen wir eine stete Abnahme, die sich bei den höheren positiven Drucken immer mehr akzentuiert. Bei + 40 beträgt die Lungenkapazität nur noch 3.4 l.

Wir versuchten wiederum die Leistungen bei aktiver Atmung graphisch darzustellen. Zu diesem Zwecke mußten aber die bei verschiedenem Druck gewonnenen Lungenkapazitäten in ihre inspiratorischen und exspiratorischen Anteile zerlegt werden. Um festzustellen, wie groß dieselben sind, haben wir in einer Reihe besonderer Versuche für verschiedene Drucke die passive und die aktive Komponente sowohl für Inspirationen als für Exspirationen bestimmt. Auf diese Weise war es möglich, die bei unsern Versuchen gewonnenen Werte in unser früheres Koordinatensystem einzutragen, in welchem die gewöhnliche, rein passive Exspirationsstellung bei Atmosphärendruck als Nullpunkt der Abszisse angenommen wurde. Siehe Fig. S. 321.

Wir wollen an Hand von Fall IV verfolgen, wie diese Zerlegung der Lungenkapazitäten vorgenommen wurde. Zunächst wurde der inspiratorische und exspiratorische Anteil der aktiven maximalen Atmung bei Druck 0 bestimmt. Die inspiratorische Komponente wurde dadurch ermittelt, daß eine beliebige Druckdifferenz hergestellt wurde, bei welcher passiv eingeatmet wurde. Man bestimmte dann die Differenz zwischen dieser passiven Einatmung und einer maximalen

aktiven Einatmung in einer Weise, die im folgenden Abschnitt genauer auseinandergesetzt werden soll. Wir fanden so für den Kammerdruck — 15 eine passive Inspiration von 1.65 l; aktiv konnten darüber hinaus bei Druck 0 noch weitere 0.65 — 0.7 l eingeatmet werden. Das gibt zusammen eine Inspiration von 2.3 — 2.35 l. Für einen Kammerdruck von — 25 betrug die passive Einatmung 2.3 l, aktiv konnte darüber hinaus nichts mehr eingeatmet werden. Also hatte bei einem Druck von — 25 die passive Inspiration die Höhe der maximalen aktiven Einatmung erreicht. Die inspiratorische Komponente konnte somit zu 2.3 l angenommen werden. Der exspiratorische Anteil wurde in analoger Weise festgestellt. Bei einem Kammerdruck von + 15 betrug die passive Exspiration 1.1 l, aktiv konnten noch 0.5 l ausgeatmet werden, das macht zusammen 1.6. Oder bei einem Druck von + 25 war die passive Exspiration 1,5 l, aktiv konnte nur noch 0.1 l ausgeatmet werden, zusammen wieder 1.6 l. Bei einem Druck von + 30 erreichte die passive Exspiration 1.6 l und aktiv konnte darüber hinaus nichts mehr ausgeatmet werden. Die exspiratorische Komponente war somit zu 1.6 l festgestellt worden. Diese so gefundenen Komponenten 2.3 und 1.6 l ergeben zusammen die aktive Lungenkapazität bei Druck 0, die wir zu 3.9 l ermittelt haben. Unsere Rechnung muß also stimmen.

Da die maximale aktive Exspiration bei Druck 0 gleich groß gefunden wurde, wie die maximale passive bei + 30, und auch beim Druck + 30 eine über die passive hinausgehende aktive Exspiration nicht möglich war, so können wir annehmen, daß bei sämtlichen positiven Drucken die exspiratorischen Komponenten der Lungenkapazitäten bei aktiver Atmung gleich groß sind.

Wie ist nun ihr Verhalten bei negativen Drucken? Wie wir gesehen haben, erreicht die passive Einatmung bei — 25 die Höhe der aktiven Inspiration bei Druck 0. Bei — 25 ist aber noch eine kleine aktive Atmung von etwa 0.1 l über die passive Inspiration möglich. Erniedrigt man aber den Kammerdruck von — 25 auf — 30, so wird die aktive Inspiration gleich der passiven, beträgt somit 2.45 l. Ziehen wir diese Größe von der aktiven Atmung bei — 30 = 4.1 l ab, so erhalten wir für deren exspiratorische Komponente, welche den Ausdruck der aktiven Tätigkeit der Exspirationsmuskeln darstellt, 1.65 l.

Damit hätten wir festgestellt, daß die Ausatmungen für negative Kammerdrucke bis zu — 30 ebenso groß sind wie für die positiven Drucke, d. h. daß bis zu diesem Drucke die Exspirationsmuskeln den negativen Widerstand noch vollständig zu überwinden vermögen. Wenn wir den negativen Druck aber noch weiter sinken lassen, so

konstatieren wir eine kleine Abnahme der aktiven Lungenkapazität, die natürlich nur auf Rechnung der Exspiration gesetzt werden kann. Wir erhalten bei — 35 eine Exspiration von 1.55 l, bei — 40 noch eine solche von 1.45 l.

Daß diese Berechnung auch für die übrigen untersuchten Fälle Giltigkeit hat, zeigt folgende kleine Zusammenstellung. Es wurden die passiven Inspirationen bei — 30 von der aktiven Lungenkapazität bei — 30 abgezogen. Die auf diese Weise erhaltenen exspiratorischen Komponenten bei — 30 werden mit den maximalen Exspirationen bei + 35 verglichen. In Fall VI sind die entsprechenden Werte bei — 25 angegeben.

	I	III	IV	V	VI (— 25)
Lungenkapazität — 30	3.1	3.75	4.1	4.15	3.2
Passive Inspiration — 30	1.95	2.2	2.45	2.5	1.7
Exspirat. Komponente — 30	1.15	1.55	1.65	1.65	1.5
Passive Exspiration + 35	1.15	1.6	1.6	1.6	1.5

Damit ist für alle unsere Fälle gezeigt, daß die exspiratorische Komponente der Lungenkapazitäten bis zu einem Druck von — 30, bezw. — 25 gleich bleibt der maximalen passiven Exspiration.

Wir können nun die maximalen aktiven Atmungen in der Weise in unser Koordinatensystem eintragen, daß wir zunächst die maximalen Exspirationen als eine Gerade parallel zur Nullabzisse in der Höhe der maximalen passiven Exspiration eintragen. Von dieser Linie aus werden dann die bei den verschiedenen Drucken gefundenen Lungenkapazitäten auf die entsprechenden Ordinaten abgetragen und die erhaltenen Punkte mit einander verbunden. Siehe Fig. S. 321.

Bei einem Vergleich der, bei den verschiedenen Versuchspersonen gewonnenen Kurven sehen wir, daß überall eine Abnahme der Inspirationsgrößen von den negativen nach den positiven Drucken hin stattfindet, d. h. bei zunehmendem positivem Druck gelingt eine vollständige inspiratorische Füllung der Lungen nicht mehr. Die Abnahme der Inspirationsgrößen ist meist eine mehr oder weniger gleichmäßige, und erst bei hohem positivem Drucke nimmt sie rascher zu. Anderseits sehen wir, daß die Exspirationsmuskulatur innerhalb großer Druckschwankungen stets maximale Leistungen erzielt. Wir haben hier eine Bestätigung der bekannten Tatsache des Übergewichts der Exspirations- gegenüber den Inspirationsmuskeln. Erst bei den

stärksten negativen Drucken von — 35 und — 40 beginnen die Exspirationsgrößen etwas abzunehmen. Bei Fall I bleibt jede Abnahme aus. Diese Beobachtung ist vielleicht damit in Zusammenhang zu bringen, daß die vollständige Exspiration beim kindlichen Thorax mit geringerer Anstrengung erfolgt als beim Erwachsenen.

Die individuellen Schwankungen, welche wir beobachten, beziehen sich somit hauptsächlich auf die Leistungsfähigkeit der Inspirationsmuskeln, und zwar auf den bei positivem Kammerdruck erhaltenen Teil der Kurven, wobei die Inspirationen gegen einen gleichmäßig anwachsenden Widerstand erfolgen. Die einzelnen Versuchspersonen weisen hier sehr verschiedene Leistungen auf. Am geringsten sind dieselben beim kindlichen Thorax in Fall I und bei Fall VI, wo wir es mit einem geschwächten Organismus zu tun haben; III und IV zeigen die besten Leistungen.

Kammerdruck	Atemvolumina bei maximaler aktiver Atmung in Litern				
	I	III	IV	V	VI
0	2.9	3.55	3.9	3.7	3.1
+ 10	2.8	3.5	3.85	3.55	2.9
+ 20	2.55	3.4	3.75	3.35	2.7
+ 30	2.3	3.3	3.6	3.2	2.25
+ 40	2.15	2.95	3.4	2.8	2.0

Damit, daß es uns gelungen ist, die maximalen aktiven Atmungen bei verschiedenem Widerstand in unser Schema einzutragen, ist auch die Frage gelöst, bei welchem Druck die Leistungen der passiven Atmungen denjenigen der aktiven beim entsprechenden Druck gleichkommen. Wir ersehen dies aus den Figuren, indem wir die Berührungspunkte der passiven Atmungskurve mit den für aktive Inspiration und Exspiration gefundenen Kurven aufsuchen. Nach der negativen Seite hin liegen sie zwischen — 25 und — 30, nach der positiven an der Stelle, wo die maximale passive Exspiration erreicht ist, deren individuelle Unterschiede wir schon besprochen haben.

		I	III	IV	V	VI
Aktive Exspiration		1.15	1.6	1.62	1.62	1.5
Passive Exspiration	+ 25	**1.15**	1.45	1.5	1.5	1.35
	+ 30		**1.6**	**1.62**	1.55	1.45
	+ 35				**1.62**	**1.5**

III. Vergleich der passiven Atmungen in und außerhalb der Kammer.

Bei zwei Personen wurden Versuche angestellt, welche darüber Aufschluß geben sollten, ob ein Unterschied in den Atemgrößen besteht, wenn die Druckschwankungen einmal auf die Körperoberfläche, das andere Mal auf die Lungenalveolen erfolgen. Da sich aber die Atemvolumina bei passiver Atmung außerhalb der Kammer nicht direkt messen ließen, so dienten als Vergleich unserer beiden Versuchsanordnungen die Differenzen, welche sich zwischen den passiven Atmungen einerseits und den maximalen aktiven In- bzw. Exspirationen andrerseits ergaben. Dadurch sind indirekt auch die passiven Atmungen bestimmt.

Die Versuchsanordnung war folgende: Zuerst befand sich die Versuchsperson, wie bei unsern frühern Experimenten, in der Kammer drin und atmete passiv z. B. eine Inspiration — 25 mm Hg, dann verschloß die Versuchsperson einen Moment die Glottis, während in der Kammer unterdessen Druck 0 hergestellt wurde, und versuchte dann aktiv maximal zu inspirieren. Wir erhielten so die Differenz zwischen der aktiven maximalen Atmung bei Druck 0 und der passiven Atmung bei — 25. Darauf wurde der gleiche Versuch in der Weise wiederholt, daß sich die Versuchsperson diesmal außerhalb der Kammer befand und nur durch das Mundstück mit ihr verbunden war. Die Körperoberfläche stand also unter gewöhnlichem Atmosphärendruck. Die Inspiration wurde jetzt durch einen positiven Druck von + 25 in der Kammer hergestellt, dann wurde, während die Versuchsperson einen Moment die Glottis verschloß, die Verbindung mit der Kammer geschlossen und diejenige nach dem Spirometer hin geöffnet; nach dem Druckausgleich im Spirometer wurde maximal aktiv inspiriert.

Wir geben hier in einer kleinen Tabelle die Differenzen, welche zwischen passiver Atmung von $\pm$ 15 und $\pm$ 25 mm Hg und maximalen aktiven Inspirationen resp. Exspirationen bei den beiden Versuchsanordnungen gefunden wurden.

In der Tabelle müssen wir die negativen Druckwerte innerhalb der Kammer mit den positiven Druckwerten außerhalb der Kammer vergleichen, welche beide eine Inspiration bedingen, und umgekehrt, die positiven Drucke in der Kammer mit den negativen außer der Kammer, welche beide eine Exspiration zur Folge haben. Wie man aus dem Vergleich der Zahlen ersehen kann, besteht

kein Unterschied in den Resultaten; denn Abweichungen von ± 0.1 l liegen innerhalb der Fehlergrenze der Methode.

Passive Atmung		Differenz der passiven und maximalen aktiven Atmung bei Druck 0	
		Fall IV	Fall V
In Kammer	I − 25	0	0
	I − 15	0.7	0.6—0.7
	E + 25	0.1 − 0.2	0.1
	E + 15	0.5	0.45
Außer Kammer	I + 25	0.05	0
	I + 15	0.65	0.65
	E − 25	0.1	0.1
	E − 15	0.4 − 0.5	0.45

IV. Einfluß der passiven Atmung in und außerhalb der Kammer auf den Kreislauf.

Obschon unsere Versuche keine Differenzen in der Wirkung der passiven Atmung innerhalb und außerhalb des Kastens ergeben haben, und wir zum Schlusse kommen mußten, daß die Atemgröße ausschließlich eine Folge der Druckdifferenz zwischen Lungenalveolen und Körperoberfläche sei, so ist damit noch nicht gesagt, daß beide Respirationsarten unter sich gleichwertig sind, indem wir durch unsere Versuche bloß das Endergebnis auf die Thoraxstellung feststellten. Die Möglichkeit einer verschiedenen Wirkung des Druckablaufes speziell auf den Kreislauf war aber nicht ausgeschlossen.

Die bei unsern Versuchen hergestellten Druckdifferenzen beeinflussen einerseits im Thoraxinnern die Lungengefäße und das Herz mit den großen Gefäßen, und rufen hauptsächlich Volumänderungen der dünnwandigen Vorkammern und der Venenstämme hervor, andrerseits wirken sie auf den peripheren Kreislauf, auch hier hauptsächlich auf die Venen und ferner auf die Venen des Abdomens durch Veränderung des intraabdominellen Druckes. Der Unterschied unserer beiden Versuchsanordnungen beruht im Angriffspunkt der Druckschwankung: in der Kammer treffen die positiven und negativen Drucke zuerst auf die peripheren Venen und das Abdomen und pflanzen sich von da nach dem Thorax fort; außerhalb der Kammer

aber machen sie sich zuerst auf den Lungenkreislauf und das Herz geltend und pflanzen sich von da auf die Gefäße des übrigen Körpers weiter.

Unsere Versuche wurden so ausgeführt, daß im ganzen bei drei Personen (III, IV, V) in und außerhalb der Kammer passiv geatmet wurde unter gleichzeitiger Registrierung des Pulses. Wir bedienten uns dazu des Jaquetschen Sphygmographen (Modell 1910). Der Puls wurde in jedem Einzelversuch während mehrerer Atemzüge aufgeschrieben und die Atembewegungen wurden stets auf unseren Kurven markiert. Das Ausmessen der Spygmogramme geschah mit Hilfe des Kurvenanalysators.

Auf den ersten Blick erscheinen diese Versuche einfach zu sein, sie sind aber mit erheblichen technischen Schwierigkeiten verbunden. Die Resultate hängen außerordentlich von der Gleichmäßigkeit der Versuchsbedingungen ab. Nach und nach zeigte sich die Notwendigkeit, eine Versuchsanordnung zu wählen, bei welcher ein möglichst gleichmäßiger Atemrhythmus mit einer nicht allzugroßen Thoraxexkursion verbunden wird, um Perturbationserscheinungen möglichst zu vermeiden. Als zweckmäßigste Atemgröße wählten wir eine Druckschwankung von $+15 - 15$ mm Hg., was bei unsern Versuchspersonen einem Atemvolum von $2,6 - 2,75$ l entspricht. Der Atemrhythmus wurde dieser Atemgröße möglichst angepaßt, und zwar wurden die Druckschwankungen mit Hilfe eines Metronoms so ausgeführt, daß auf die Inspiration vier und auf die Exspiration fünf Sekunden fielen.

Bei unsern Versuchen steigt also die Druckdifferenz zwischen Lungenalveolen und Körperoberfläche sowohl während der Inspiration als während der Exspiration ganz allmählich von 0 auf 15 mm an. In dem Maße als sie ansteigt, werden Thorax und Lungen aufgebläht oder entleert und schließlich wirkt am Ende jeder Respirationsphase für einen Augenblick die volle Druckdifferenz von 15 mm Hg. auf das Gefäßsystem ein, und zwar ist am Ende der Inspiration der Druck im Thorax 15 mm höher als derjenige, welcher auf die Körperoberfläche wirkt, am Ende der Exspiration ist es gerade umgekehrt.

Trotzdem die Versuche unter möglichst gleichbleibenden Bedingungen ausgeführt wurden, so war ein einheitliches Resultat nicht zu erzielen. Vielmehr zeigten gelegentlich zwei Kurven, die an derselben Versuchsperson und bei der gleichen Versuchsanordnung unmittelbar nacheinander aufgenommen wurden, ein abweichendes Bild. Ferner erhielten wir auch einzelne Kurven, bei denen ein Einfluß der

Atmung auf den Puls kaum zu erkennen ist oder bei denen die Abweichungen der Einzelpulse untereinander so minime sind, daß sich daraus keine Schlüsse ziehen lassen. Andere Sphygmogramme dagegen zeigen deutliche Pulsveränderungen, die kurz besprochen werden sollen.

Was zunächst die Pulsfrequenz betrifft, so beobachten wir meist deutliche Schwankungen, und zwar ist der Puls während der Inspiration am raschesten und zu Beginn der Exspiration tritt eine starke Verlangsamung ein. Bei den Versuchspersonen IV und V nimmt die Pulsfrequenz im ersten Teil der Inspirationsphase zu und in der zweiten Hälfte wieder ab, während bei III kein deutliches Maximum in der Mitte der Inspiration erreicht wird. Ein verschiedenes Verhalten der Pulsfrequenz in- und außerhalb der Kammer ist nicht zu konstatieren.

Die Pulsgröße zeigt die ausgeprägtesten Schwankungen. Im allgemeinen läßt sich mit der Pulsverlangsamung ein Größerwerden der Aszensionslinien im Beginn der Exspiration beobachten, oft auch ein Anwachsen im Beginn der Inspiration. Im einzelnen finden wir folgendes: In einem Fall (III) liegen die kleinsten Pulshöhen am Ende der Inspiration, es erfolgt dann ein Anstieg im Beginn und ein geringer Abfall am Ende der Exspiration und wieder ein kleiner Anstieg am Anfang der Inspiration. In einem andern Fall (IV) sind die kleinsten Pulse am Ende der Exspiration; sie nehmen im Beginn des Inspiriums an Größe zu, bleiben dann gleich hoch oder nehmen ganz wenig ab und steigen nochmals an im ersten Beginn der Exspiration, um dann im weiteren Verlauf des Exspiriums rasch abzunehmen. Dieser Fall zeigt auch deutliche Unterschiede in der Form der Einzelpulse. Im Anfang der Exspiration wird der Puls weicher, was dadurch zum Ausdruck kommt, daß die Deszensionslinien etwas verlängert und die Rückstoßelevationen ausgeprägter werden, jedoch nur unbedeutend; die Elastizitätsevelationen verschwinden nirgends ganz. In unserm dritten Fall (V) sind diese Veränderungen der Pulsgröße und auch der Pulsform sehr wenig ausgesprochen. Außer einer jeweiligen Zunahme der Aszensionslinien im Beginn der Exspiration läßt sich nichts Regelmäßiges erkennen. Ein Vergleich der in und außer der Kammer aufgenommenen Kurven ergibt in allen Fällen nur unbedeutende und inkonstante Differenzen.

Bei größeren Druckschwankungen als 15 mm Hg beobachteten wir wiederholt während der Inspiration, daß der Puls sehr klein und weich wurde und bei etwas rascher ausgeführten Druckschwankungen konnte er ganz zum Verschwinden gebracht werden unter raschem

Absinken der Basallinie der Pulskurve. Es entstand so ein Pulsbild, wie wir es beim Valsalvaschen Versuch zu sehen gewohnt sind. Wir beobachteten dieses Kleinwerden des Pulses in gleicher Weise in wie außer der Kammer.

Eine weitere Erscheinung an unseren Sphygmogrammen ist ein rhythmisches Auf- und Abgehen der Basallinie, eine Erscheinung, die durch Zunahme und Abnahme des Turgors im Vorderarm bedingt wird. Wir beobachten bei den meisten Kurven ein Ansteigen während der Inspiration und ein Abfallen während der Exspiration, wobei sich die Bewegungsänderung beim ersten, seltener beim zweiten Puls der neuen Phase bemerkbar macht. Auch hier ist das Verhalten in und außer dem Kasten völlig gleich.

Aus unseren Versuchen geht also hervor, daß der Einfluß der passiven Atmung auf den Kreislauf, wie wir besonders aus den Beobachtungen über Pulsgröße und Pulsfrequenz ersehen können, starken individuellen Abweichungen unterliegt. Diese Unterschiede lassen sich nicht auf mechanische Momente zurückführen, wie Unregelmäßigkeiten in den Atembewegungen, Verschiedenheiten der angewandten Druckhöhen, sondern wir sind gezwungen, hier noch individuelle Faktoren, möglicherweise nervöse Reflexe, anzunehmen, die wir nicht beherrschen können. Daher läßt sich ein allgemein gültiges Bild der Wirkung der Atembewegung auf den Puls nicht aufstellen. Dies erklärt uns auch, warum andere Autoren, die über den Einfluß der Atmung auf den Kreislauf Untersuchungen angestellt haben, besonders bei Versuchen am Menschen zu so wenig übereinstimmenden Resultaten gekommen sind. Am konstantesten zeigte sich uns das Verhalten der Basallinie, welche während der Inspiration einen Anstieg und während der Exspiration einen Abfall aufweist.

Vergleichen wir die Resultate unserer innerhalb und außerhalb der Kammer angestellten Versuche, so finden sich zwar geringfügige Unterschiede, dieselben sind aber nicht derart, daß wir von einer prinzipiellen Verschiedenheit in der Wirkung der beiden Versuchsanordnungen sprechen können.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß bei rascher ausgeführten oder größeren Druckschwankungen derartige Unterschiede deutlicher zutage treten würden. Diese Versuche sind aber beim Menschen mit außerordentlichen Schwierigkeiten verbunden, indem, sobald man in einem all zu raschen Tempo passiv atmen läßt, durch aktive Bewegungen hervorgerufene Perturbationserscheinungen viel mehr hervortreten.

Zusammenfassung.

Unsere Versuche haben folgendes ergeben:

1. Bei passiver Atmung gibt es für jede Druckschwankung ein Optimum der Wirkung, wobei der inspiratorische Anteil größer ist als der exspiratorische. In der Elastizität des Thorax und der Lungen zeigen sich bei verschiedenen Individuen gewisse Unterschiede, welche hauptsächlich bei der Exspiration zum Ausdruck kommen. Dieselbe erfolgt bei jüngeren im Gegensatz zu älteren Individuen rascher und mit geringerem Kraftaufwand.

2. Läßt man Exspirations- und Inspirationsmuskeln gegen Widerstand arbeiten, so zeigt sich, daß die ersteren auch bei hohem Widerstand maximale Leistungen ausführen, während die Leistungen der Inspirationsmuskeln mehr oder weniger rasch bei wachsendem Widerstand abnehmen, wobei sich starke individuelle Unterschiede ergeben. Der Kraftaufwand, den wir für eine maximale aktive Inspiration benötigen, kommt einem Kammerdruck von — 25 bis — 30 mm Hg gleich, während er für eine maximale Exspiration zwischen + 25 und + 35 mm liegt.

3. Ein prinzipieller Unterschied zwischen der Atmung im pneumatischen Kabinett und derjenigen mit den übrigen pneumatischen Apparaten scheint nicht vorhanden zu sein. Die Vorteile des pneumatischen Kabinetts bestehen in der Möglichkeit, einer genauen Dosierung sowohl der positiven wie der negativen Druckhöhen und in der genauen Handhabung des für den Patienten zuträglichsten Atemrhythmus. Diese Vorteile sind für die Praxis durchaus nicht gleichgültig, namentlich bei der Behandlung von Emphysem- und Asthmakranken, insbesondere bei leicht erregbaren Patienten.

Unsere Untersuchungen haben sich bisher nur mit dem normal gebauten Thorax beschäftigt, und es wird sich nun die Aufgabe stellen, die Mechanik der Atmung bei verschiedenen pathologischen Thoraxformen, sowie bei Kranken mit gestörtem Gasaustausch, namentlich Asthmatikern zu untersuchen.

XX.

Aus der Medizinischen Klinik des städtischen Krankenhauses Frankfurt a. M. (Professor Schwenkenbecher).

Über den Übergang von Arzneimitteln in den Schweiß.

Von

Dr. **Hermann Tachau**, Assistenzart.

Untersuchungen über die Ausscheidung von Arzneimitteln durch die Haut lassen sich bis in die erste Hälfte des 19. Jahrhundert zurückverfolgen. Während die Angaben über die Chemie des Schweißes in den Physiologiebüchern von Bartels[1]), (1809) Hempel[2]) 1828) und Berthold[3]) (1837) noch sehr dürftig sind und Untersuchungen über das Wiedererscheinen von Medikamenten im Schweiße gar nicht erwähnt werden, gibt Valentin[4]) (1844) schon an, daß Schwefel, Jod, Kupfer, Chinin und Indigo in den Schweiß übergehen.

Schottin[5]) hat 1852 in einer Arbeit über die chemische Zusammensetzung des Schweißes u. a. auch die Ausscheidungsverhältnisse einiger Arzneimittel untersucht. Er führte seine Versuche am eigenen Körper aus, derart daß er nach Einnahme des betreffenden Medikamentes durch Körperbewegung eine erhöhte Transpiration hervorrief und den Schweiß teils in einem die Arme fest umschließenden Gummischlauch, teils mittelst Fließpapier sammelte. Auf diese Weise wurden 20—30 g Schweiß gewonnen. Es gelang Schottin, nachdem er mehrere Tage hindurch Jodkali eingenommen hatte, Jod im Schweiße nachzuweisen, ebenso wird nach seinen Versuchen Benzoesäure durch die Haut ausgeschieden, dagegen konnte er nach Einnahme von Chinin und Salizin diese Stoffe im Schweiße nicht wiederfinden.

1) Bartels, Physiologie der menschlichen Lebenstätigkeit. Freiburg 1809.
2) Hempel, Einleitung in die Physiologie. Göttingen 1828.
3) Berthold, Lehrbuch der Physiologie, Göttingen 1837.
4) Valentin, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Braunschweig 1844.
5) Schottin, Über die chemischen Bestandteile des Schweißes. Wunderlichs Archiv f. physikal. Heilk. XI, 1852.

Ausgedehnte Untersuchungen verdanken wir Binet[1]) (1884), der Schweiß und Speichel von Patienten untersuchte, die Pilokarpininjektionen erhalten hatten. Von den Arzneimitteln, deren Ausscheidung er verfolgte, fand er Jod und Brom im Schweiße wieder, ebenso gelang es ihm, in einigen Fällen Spuren von Salizylsäure und Blei nachzuweisen. — Binet berichtet außerdem ausführlich über Versuche von Bergeron und Lematre[2]), die durch Untersuchung im Marshschen Apparat den Übergang von Arsen in den Schweiß feststellten und angaben, daß nach Einnahme arsensaurer Salze arsensaure, nach Einnahme arsenigsaurer Salze arsenigsaure Verbindungen im Schweiße vorhanden wären. Zur Unterscheidung der beiden Verbindungsgruppen diente die verschiedene Färbung der Niederschläge mit Silbernitrat.

Den Übergang von Jod in den Schweiß haben eine größere Anzahl von Autoren festgestellt (Schottin[3]), Binet[4]), Grosz[5]), Kellermann[6]), Bendix[7])). Besonderes Interresse erfordern die Untersuchungen Kellermanns, der die quantitativen Verhältnisse der Hautausscheidung im Vergleich zu der durch die Nieren berücksichtigte.

Die Arbeiten von Wiley und Liebreich[8]), die die Ausscheidung von Bor durch die Hautdrüsen nachwiesen, entsprangen einem praktischen Interesse; sie entstanden zu einer Zeit, als die Frage erörtert wurde, ob fortgesetzter Genuß kleiner Mengen von Bor, wie sie häufig Fleischkonserven zugesetzt wurden, schädlich sein könnte.

Quecksilber ist von verschiedenen Autoren im Schweiße nachgewiesen. Nach den Untersuchungen von Miranovicz[9]) soll die Ausscheidung durch die Haut sogar eine recht erhebliche sein.

Von einigen Autoren ist angegeben, daß Eisen unter gewissen

---

1) Binet, Etude sur la sueur et la salive. Thèse de Paris. 1884.

2) Bergeron et Lematre, Arch. générale de méd. 1864. zit. nach Binet.

3) Schottin, l. c.

4) Binet, l. c.

5) Grosz, Ovorsi hetilap 1892. cit. nach Oppenheimers Handbuch der Biochemie Bd. III S. 448 f.

6) Kellermann, Über die Ausscheidung von Jod in Schweiß und Urin. Arch. f. exper. Pathol. und Therapie Bd. I S. 189 u. S. 686.

7) Bendix, Wechselbeziehungen zwischen Haut- und Nierentätigkeit. Dtsche. Med. Wochenschr. 1904 S. 233.

8) Liebreich, Über die Ausscheidung der Borsäure. Therap. Monatshefte XVIII S. 416.

9) Miranovicz, Zur Frage von der Ausscheidung der Quecksilbersalze durch den Schweiß. Petersb. Med. Wochenschr. 1895 S. 39.

Umständen durch die Haut ausgeschieden wird. Du Moulin und Oddo und Silbered[1]) haben Eisen bei Bleivergiftung im Schweiße gefunden, Lavrand[1]) auch bei anderen mit Hämoglobinzerstörung einhergehenden Krankheiten. Schwenkenbecher hat vor Jahren den Schweiß verschiedentlich auf Eisen untersucht, hat es aber weder bei normalen noch bei chlorotischen Individuen, auch nach Eisendarreichung nicht, nachweisen können.

Es ist schon erwähnt, daß Schottin nach seinen Untersuchungen den Übertritt von Benzoesäure in den Schweiß angenommen hat. Es liegen aus jener Zeit eine größere Zahl von Untersuchungen über diese Frage vor, besonders interessierte es, ob die Benzoesäure in freier Form oder an Glykokoll gebunden, als Hippursäure, ausgeschieden würde. Die damals erhobenen Befunde (Meißner[2]), Verdeil und Dolfus[3])) sind indessen nicht beweiskräftig, da die Isolierung und Identifizierung der gefundenen Substanzen nicht genügte. Hoffmann[4]), der später mit der von Bunge und Schmiedeberg verbesserten Methode Untersuchungen anstellte, konnte weder Hippursäure noch Benzoesäure im Schweiße nachweisen.

Alkohol soll ebenfalls in den Schweiß übergehen. Bodländer[5]), der die Ausscheidung desselben an Hunden und auch beim Menschen studierte, fand, daß Alkohol durch die Haut ausgeschieden wird, allerdings nur in ganz geringer Menge.

Zum Schlusse müssen noch eine Anzahl von Untersuchungen erwähnt werden, die sich mit dem Nachweis von Arzneimitteln in der normalen oder krankhaft veränderten Haut und den Organen derselben befassen. Im Inhalt von Aknepusteln bei Jod- und Bromakne hat man Jod resp. Brom gefunden (Adamkiewitz[6]). Guttmann[7])), im Inhalt von Hautblasen bei einem Antipyrinexanthem konnte man Antipyrin nachweisen (Tonnel und Raviart[8])).

---

1) zit. nach Oppenheimer, Handbuch der Biochemie Bd. III S. 448ff.

2) Meißner, De sudoris excretione. Dissertation Leipzig, 1859. Cit. nach Röhrig, die Physiologie der Haut. Berlin 1876.

3) Verdeil und Dolfus zit. nach Binet. l. c.

4) Hoffmann, Über Hippursäurebildung in den Nieren. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. VII.

5) Bodländer, Die Ausscheidung aufgenommenen Weingeistes aus dem Körper. Arch. f. Physiologie XXXII S. 411. 1883.

6) Adamkiewitz, Charitéannalen III 1898, zit. nach Guttmann.

7) Guttmann, Virchows Archiv 74 S. 571.

8) Tonnel und Raviart, zit. nach Rost, die Ausscheidung von Arzneimitteln, Berlin 1902.

Jod (Howald[1]) und Arsen (Knecht und Dearden[2]), Schiff[3]) findet man nach längerem Gebrauche in großer Menge in den Haaren. Scholtz[4]) konnte Arsen mit einer biologischen Methode auch in den Schuppen eines Psoriasiskranken nachweisen. — Man darf diese Untersuchungen für unsere Frage nicht überschätzen. Das Beispiel des Gallenfarbstoffes zeigt uns, daß sehr wohl große Mengen einer Substanz in der Haut vorhanden sein können, ohne daß eine erhebliche Ausscheidung mit dem Schweiße stattfindet. Jedenfalls ist es mir ebensowenig wie Binet[5]) gelungen, bei Untersuchung mehrerer Fälle von Icterus Gallenfarbstoff im Schweiße mit Hilfe der üblichen chemischen Proben nachzuweisen. Es folgt daraus, daß trotz intensiver Durchtränkung der Haut oft keine nennenswerten Mengen von Gallenfarbstoff in den Schweiß übergehen.

Es ist wiederholt die Erwartung ausgesprochen worden, daß eine weit größere Anzahl von Medikamenten als bisher bekannt ist, mit dem Schweiße ausgeschieden werden. Ich habe deshalb auf Veranlassung von Prof. Schwenkenbecher Versuche mit einer Reihe von Arzneimitteln angestellt. — Da die Quantität der übergehenden Substanzen gering ist, konnten zu diesen Versuchen nur solche Medikamente gewählt werden, deren toxische Dosis relativ hoch liegt und deren Nachweis noch in großer Verdünnung gelingt. Wenig Erfolg versprachen Versuche mit der größeren Zahl der Alkaloide, deren sicherer Nachweis schwierig ist und die nur in ganz kleinen Dosen gegeben werden können. Da es sich um Versuche am Menschen handelte, haben wir uns ferner auf die Arzneimittel beschränkt, die therapeutische Anwendung finden und von einer systematischen Durchprüfung nach chemischen Gesichtspunkten Abstand genommen.

Die Versuchspersonen hatten das zu prüfende Medikament gewöhnlich mehrere Tage genommen. Die Schweißerzeugung geschah durch ein elektrisches Lichtbad. Durch Aufnahme einer großen Flüssigkeitsmenge wurde für reichliche Transspiration in demselben gesorgt. Die Menge des auf einer Gummiunterlage gesammelten Schweißes schwankte zwischen 100 und 500 ccm. Für manche

1) Howald, Vorkommen und Nachweis von Jod in den Haaren. Ztschr. f. physiol. Chemie 1897 XXIII, S. 209.

2) Knecht und Dearden, Die Ausscheidung des Arsens durch die Haare usw. The Lanzet 1901, 23. März.

3) Schiff, Wiener klinische Wochenschr. 1898 No. 22.

4) Scholtz, Über den Nachweis von Arsen auf biolog. Wege usw. Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 42.

5) Binet, l. c.

Untersuchungen mußten mehrere Einzelportionen zusammengegossen und gemeinsam verarbeitet werden.

1. Jodkalium.

Nachweis[1]). Der Schweiß wurde filtriert, alkalisch eingeengt, nach Zusatz von Salpetersäure, die einige Tropfen rauchende Salpetersäure enthielt, mit Chloroform geschüttelt. Bei Anwesenheit von Jod färbte sich das Chloroform rotviolett. Es wurde abgetrennt, auf dem Wasserbade verdunstet; der Rückstand gab mit Stärkelösung eine tiefblaue Färbung.

In drei Versuchen gelang der Nachweis von Jod zweimal, in dem dritten Falle trat keine Färbung des Chloroforms ein.

Nr.	Schweißmenge in ccm	Zahl der Einzelportionen	Medikation	Resultat
1	250	1	1,5 g Jodkali täglich	positiv
2	250	1		„
3	„ 100	1		negativ

2. Brom.

Nachweis. Der Schweiß wurde nach Zusatz vom Natriumkarbonat eingeengt, in mehreren Fällen auf trockenem Wege verascht (s. Tabelle). Der eingeengte Schweiß resp. der wässerige Auszug nach der Veraschung wurde mit Schwefelsäure angesäuert, mit einigen Tropfen frischen Chlorwassers versetzt und mit Chloroform geschüttelt. Bei Anwesenheit von Brom nimmt das Chloroform eine rotgelbe Färbung an.

In mehreren Fällen, in denen 1.5 bis 5.0 g Bromkali täglich gegeben waren, gelang der Nachweis — ohne Veraschung des Schweißes — nicht, ebensowenig bei einem Epileptiker, der seit längerer Zeit 7.0 g Bromkali täglich erhielt. Bei diesem letzten Patienten wurden nun mehrere große Schweißportionen nach trockener Veraschung untersucht, mit Rücksicht auf die Tatsache, daß kleine Mengen von Brom bei Anwesenheit von organischen Substanzen sich den Nachweis durch die obengenannte Reaktion entziehen. In einem dieser Fälle trat eine geringe Färbung des Chloroforms ein (Nr. 6). Der Übergang von Brom in den Schweiß ist damit wohl erwiesen, die übergehende Menge jedoch gering und ihr Nachweis schwierig.

1) Die Methoden zum Nachweis der Arzneimittel befolgen, mit geringen für den Schweiß nötigen Modifikationen, die allgemein üblichen Vorschriften (siehe Spaeth, Untersuchung des Harnes, Leipzig 1908; Schmidt, pharmazeut. Chemie, Braunschweig 1908).

Nr.	Schweißmenge in ccm	Zahl der Einzelportionen	Medikation in g	Methode	Resultat
1	130	1	tgl. 1,5	Ohne Veraschung	negativ
2	220	1	„ 3,0		„
3	600	3	„ 3,0		„
4	400	2	„ 5,0		„
5	700	3	„ 7,0		„
6	1 200	5	„ 7,0	Mit Veraschung	positiv
7	900	4	„ 7,0		negativ

3. Arsen.

Nachweis. Nach Einengung des Schweißes und feuchter Veraschung nach Neumann Prüfung im Marshschen Apparate.

Bei der Untersuchung von 300 ccm Schweiß mehrerer Patienten, die 1.0 ccm Sol. Arsenicalis Fowleri täglich erhielten, ließ sich Arsen nicht nachweisen.

4. Bor.

Nachweis. Der Schweiß wurde nach dem Einengen mit Methylalkohol versetzt, dieser brannte mit grün gesäumter Flamme.

In 270 ccm Schweiß von einem Patienten, der eine Stunde vor dem Lichtbade 1 g Borsäure genommen hatte, gelang auf diese Weise der qualitative Nachweis von Bor.

5. Eisen.

Nachweis. Der filtrierte, eingeengte Schweiß wurde angesäuert und teils mit Rhodankalium, teils mit Ferrocyankalium versetzt. Rot- resp. Blaufärbung beweist Anwesenheit von Eisensalzen.

Im Schweiße von Patienten (Chlorotischen), die Eisenmedikation erhielten, gelang der Eisennachweis nicht. Ebenso wurde der Schweiß eines an akuter Bleivergiftung leidenden Patienten eisenfrei gefunden.

6. Phenol.

Nachweis. Millonsche Reaktion positiv. Zusatz von Bromwasser ergibt einen gelben kristallinischen Niederschlag (Tribromphenol), der sich bei Alkalizusatz löst. Bei Zusatz von Kaliumnitrit und Quecksilbernitrat tritt Rotfärbung ein, bei Zusatz von Eisenchlorid Blaufärbung.

Da von Kast[1]) Phenole im normalen Schweiße in geringer Menge nachgewiesen waren, war von vornherein ein Übergehen von

1) Kast, Über aromatische Fäulnisprodukte im Schweiße. Ztschr. f. physiol. Chemie XI.

per os gegebenem Carbol wahrscheinlich. In der Tat waren in zwei Fällen alle oben angegebenen Reaktionen mit Ausnahme der Eisenchloridreaktionen schon am nicht konzentrierten Schweiße deutlich positiv. Der negative Ausfall der Eisenchloridreaktion ist wahrscheinlich durch Hemmungen bedingt, die von anderen in nativem Schweiße vorhandenen Substanzen ausgehen. Der Übergang von Phenol ist jedenfalls sicher erwiesen.

Nr.	Schweißmenge in ccm	Zahl der Einzelportionen	Medikation	Resultat
1	200	1	0,15 g Karbol täglich	positiv
2	80	1	"	"

7. Benzoësäure.

Nachweis. Der Trockenrückstand des mit Chloroformzusatz gesammelten Schweißes wurde mit Alkohol ausgezogen, filtriert. Nach Abdampfen des Alkohols wurde mit wenig heißem Wasser aufgenommen, nach Ansäuern mit Salzsäure wiederholt mit Essigäther ausgeschüttelt. Der abgetrennte, mehrmals gewaschene Essigäther wurde abdestilliert, der Rückstand mit Petroläther behandelt. In demselben wird die vorhandene Benzoësäure gelöst. Der Rückstand, der die Hippursäure enthält, wurde aus heißem Wasser umkristallisiert.

Trotz des einwandfrei negativen Befundes von Hoffmann[1]) wurde noch einmal versucht, Benzoësäure oder Hippursäure im Schweiße nachzuweisen. Da Hoffmann[1]) geringe Schweißmengen zum Nachweis verwandt hatte, die Isolierung der Kristalle aber naturgemäß weit größere Mengen erfordert als die empfindliche Farbenreaktion in den vorigen Versuchen, konnte man daran denken, bei Verarbeitung größerer Quantitäten Schweiß vielleicht ein positives Resultat zu erzielen. Es wurden deshalb 4000 ccm Schweiß verarbeitet von Patienten, die dreimal tägl. 2.0 g Natrium benzoicum erhalten hatten. Der Erfolg war aber auch bei diesem Versuche negativ, es konnte weder Hippursäure noch Benzoësäure nachgewiesen werden.

8. Salizylsäure.

Nachweis. Der Schweiß wurde mit Natriumkarbonat versetzt auf dem Wasserbade eingeengt — Vertreibung des Phenols —, nach Ansäuern mit Salzsäure mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde wiederholt mit kleinen Wassermengen gewaschen, nach Zusatz von etwas Wasser ab-

1) Hoffmann, l. c.

destilliert. Die verbleibende wässrige Lösung darf nicht mehr sauer reagieren. Sie gibt bei Anwesenheit von Salizylsäure mit Eisenchlorid eine violette, mit Kupfersulfat eine tiefgrüne Färbung.

Es gelang in einer Reihe von Fällen leicht, bei 6.0 g Natrium salicylicum pro die, Salizyl im Schweiße nachzuweisen.

Nr.	Schweißmenge in ccm	Zahl der Einzelportionen	Medikation	Resultat
1	800	3	6,0 g Natr. salicyl.	positiv
2	1500	8	„	„
3	200	1	„	„
4	200	1	„	„
5	100	1	„	„

9. Salol.

Bei zwei Patienten. die längere Zeit 3.0 g Salol täglich erhalten hatten, ließ sich sowohl Phenol (im Destillat bei karbonat-alkalischer Reaktion) als auch Salizylsäure (Nachweis wie bei 8) nachweisen.

10. Acetanilid (Antifebrin).

Nachweis. Der filtrierte Schweiß wurde eingeengt, mit Salzsäure gekocht, mit Äther ausgeschüttelt. Mit dem nach Abdestillieren des Äthers bleibenden Rückstande wurde die Indophenolreaktion angestellt.

In vier Fällen gelang auch bei Verwendung großer Schweißmengen und bei Applikation relativ hoher Antifebrindosen der Nachweis von Antifebrin im Schweiße nicht.

Nr.	Schweißmenge in ccm	Zahl der Einzelportionen	Medikation	Resultat
1	230	1	1,0 g pro die	negativ
2	1000	4	„	„
3	800	3	„	„
4	1100	4	2,0 g pro die	„

11. Antipyrin.

Nachweis. Der Schweiß wurde eingeengt, nach Ammoniakzusatz mit Chloroform ausgeschüttelt, das abgetrennte Chloroform abdestilliert. Der mit Wasser aufgenommene Rückstand gab mit Eisenchlorid eine tiefrote Färbung, die bei Säurezusatz, nicht aber beim Erwärmen verschwand. Bei Zusatz einiger Tropfen rauchender Salpetersäure ergab sich eine rötliche, bei weiterem Zusatz grünliche Färbung.

Der Nachweis des Antipyrins im Schweiße durch die Eisenchloridprobe gelang stets mit großer Leichtigkeit. Auch in den Versuchen Nr. 5—8, in denen erst am Tage des Versuches im Abstande von je einer Stunde 3.0 g bis 1.0 g Antipyrin im ganzen gegeben wurde, war das Resultat stets positiv. Erst bei Antipyringaben unter 1 g hörte die Antipyrinreaktion im Schweiße auf (Nr. 9). Bei den Untersuchungen an größeren Schweißmengen war auch die Salpetersäureprobe stets sehr deutlich positiv.

Nr.	Schweißmenge in ccm	Zahl der Einzelportionen	Medikation	Resultat
1	150	1	1,5 Antip. pro die	positiv
2	250	1	1,5 Antip. pro die	„
3	300	1	2,0 g—3,0 g Antipyrin pro die	„
4	700	3	2,0 g—3,0 g Antipyrin pro die	„
5	90	1	3 mal ,0 g Ant.	„
6	110	1	2 „ 1,0 g „	„
7	170	1	3 „ 0,5 g „	„
8	300	1	2 „ 0,5 g „	„
9	210	1	1 „ 0,5 g „	negativ

Da der Nachweis des Antipyrins stets leicht gelang, wurde versucht, Aufschluß über das Verhältnis der in Harn und Schweiß ausgeschiedenen Quantitäten zu erhalten. Der Harn, der der Zeit des Schwitzbades entsprach, wurde deshalb genau so behandelt wie der Schweiß, der Rückstand der Chloroformausschüttelung mit der gleichen Menge Wasser aufgenommen und nun systematische Verdünnungen hergestellt und geprüft, bei welcher Verdünnung die Eisenchloridreaktion nicht mehr positiv war. Es ergab sich dabei in mehreren Versuchen, daß dieselbe im Harne etwa bei derselben Konzentration verschwand wie im Schweiße. Demnach müßte die im Harn und Schweiß ausgeschiedene Menge Antipyrin etwa die gleiche sein. Das ist aber nicht richtig, wahrscheinlich ist das Antipyrin im Harn nur zum Teil in freier Form vorhanden, die größere Menge dagegen an andere Verbindungen (Glykuronsäure!) gebunden, wie wir das ja auch bei vielen anderen im Harne erscheinenden Arzneimitteln gewohnt sind. Dieses gebundene Antipyrin tritt aber bei ammoniakalischer Reaktion nicht in das Chloroform über und entgeht daher bei dieser Art der Prüfung dem Nachweis. Für diese Annahme spricht, daß bei Untersuchung des nativen Harnes die Eisenchloridreaktion schon bei Verwendung

weniger Kubikzentimeter positiv war. Es ist also nicht möglich, auf diesem Wege verwertbare Resultate zu erhalten.

12. Chinin.

Nachweis. Der filtrierte eingeengte Schweiß wurde alkalisch mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde abdestilliert, der Rückstand mit einigen Tropfen Salzsäure zur Trockne verdampft. Die wässrige Lösung dieses Rückstandes wurde mit Chlorwasser und Ammoniak versetzt. Bei Anwesenheit von salzsaurem-Chinin erfolgt Grünfärbung.

Bei Patienten, die 3 × 0,3 g Chinin. hydrochlor. erhielten, gelang der Nachweis im Schweiße nicht, trotz Verwendung großer Schweißmengen.

Nr.	Schweiß-menge in ccm	Zahl der Einzel-portionen	Medikation	Resultat
1	500	2	3 mal 0,3 g Chin. hydrochlor. pro die	negativ
2	800	4		„
3	1100	5		„

13. Chrysophansäure.

Nachweis. Die Chrysophansäure, die bei Einnahme einiger Abführmittel (Rheum, Fol. Sennae) mit dem Harn ausgeschieden wird, gibt bei Ammoniakzusatz eine in Äther übergehende Rotfärbung.

Der Nachweis von Chrysophansäure im Schweiße gelang nicht.

14. Phenolphthalein

ist dadurch leicht zu erkennen, daß es sich bei Alkalizusatz rot färbt.

Schweiß mehrerer Patienten, die Phenolphthalein erhalten hatten, ergab keine Färbung bei Alkalizusatz.

15. Methylenblau.

Nach Einnahme von 3 × 0,1 g Methylenblau war in mehreren Fällen sowohl der Schweiß als auch die Wäsche schwach, aber deutlich blau gefärbt.

Jod, Brom, Bor, Phenol, Salizylsäure, Salol, Antipyrin und Methylenblau wurden im Schweiße nachgewiesen. Der Nachweis von Arsen, Eisen, Benzoësäure-Hippursäure, Antifebrin, Chinin, Chrysophansäure und Phenolphthalein gelang nicht.

Zu den negativen Befunden ist zu bemerken, daß sie nur für die kleinen Dosen gelten, die wir gegeben haben. — In der Höhe der Dosierung bestehen wesentliche Unterschiede bei den einzelnen Mitteln; wir haben von der Salizylsäure und vom Antipyrin über sechs resp. dreimal so viel geben können wie z. B. vom Antifebrin und Chinin. Es kommt dazu, daß bei den Substanzen, die negative Resultate ergaben, der Nachweis teilweise besonders große Schwierigkeiten machte und eine relativ hohe Konzentration des Mittels erforderte (z. B. Hippursäure, Antifebrin). Man kann wohl annehmen, daß ein Teil der negativen Resultate durch diese Faktoren (geringe Menge des Medikamentes, Schwierigkeit des Nachweises) bedingt ist. Jedenfalls ist eine prinzipielle Gegenüberstellung der in den Schweiß übergehenden und der nicht übergehenden Medikamente unmöglich. Von Bedeutung sind nur die positiven Resultate, während die negativen keine absolute Gültigkeit haben.

Durch diese Differenzen in der Höhe der Dosierung und der Leichtigkeit des Nachweises erklärt es sich vielleicht auch, daß wir etwa die gleichen Medikamente, die wir im Schweiße leicht nachweisen konnten, auch in den Sekreten anderer Drüsen finden, deren Funktion nicht in der Entfernung von Substanzen aus dem Körper besteht. So hat man in der Milch Jod und Brom, Salizylsäure, Antipyrin, Quecksilber und Arsen wiedergefunden, während der Nachweis von Chinin, Antifebrin, Eisen u. a. nicht sicher geführt ist (Thiemich[1]), Bucura[2]), Rost[3])). Mit der Galle werden u. a. Arsen, Eisen, Blei, Quecksilber, Salizylsäure, Jod- und Bromkali ausgeschieden (Quincke[4])), im Speichel hat man Jod, Brom, Arsen, Quecksilber und Salizylsäure nachweisen können (Binet[5])). Jedenfalls handelt es sich also nicht um ein spezifisches Verhalten der Hautausscheidung diesen Medikamenten gegenüber, sondern sie rscheinen — mit geringen Abweichungen — auch in den anderen darauf untersuchten Sekreten.

Interessant ist es, daß die Stoffe, die wir im Schweiße gefunden haben, teils auch von außen leicht durch die Haut hindurchtreten.

---

1) Thiemich. Über die Ausscheidung von Arzneimitteln durch die Milch usw. Monatsh. f. Geburtsh. und Gyn. X, 1898. S. 495.

2) Bucura. Über den Übergang von Arzneistoffen in die Frauenmilch. Arch. f. exp. Path. u. Ther. IV, 1907. S. 398.

3) Rost. Die Ausscheidung von Arzneimitteln. Berlin 1902.

4) Quincke. Erkrankungen der Leber usw. Nothnagels Handbuch.

5) Binet, l. c.

So hat Schwenkenbecher[1]) in Untersuchungen an weißen Mäusen festgestellt, daß unter anderem Jod, Phenol, Salizylsäure und Antipyrin durch die intakte Haut hindurchwandern und in die Blutbahn eintreten.

Es erhebt sich nun die Frage: Kommt der Ausscheidung durch die Haut, eventuell bei erhöhter Tätigkeit derselben bei profusem Schwitzen, eine wesentliche Rolle bei der Entfernung dieser Substanzen zu.

Die Mengen, die in unseren Versuchen durch die Haut ausgeschieden wurden, waren stets sehr klein, der Nachweis der Medikamente gelang nur an relativ großen Schweißmengen mit sehr empfindlichen Proben. Einige Male wurde gleichzeitig der Urin untersucht: Schon wenige Kubikzentimeter desselben gaben eine weit stärkere Antipyrin- und Salizylreaktion, wie der gesamte in einer Stunde produzierte Schweiß. Leider blieb der Versuch, beim Antipyrin das Verhältnis der im Urin und Schweiß ausgeschiedenen Menge festzustellen, resultatlos. Die Werte für die Ausscheidung im Urin waren nicht höher als die im Schweiße ermittelten, eine Tatsache, die, wie gesagt, sich wohl daraus erklärt, daß im Urin ein großer Teil des Antipyrin in gebundenem Zustande vorhanden ist und sich deshalb bei der angewandten Methodik dem Nachweis entzog. Kellermann[2]) fand bei Untersuchung der Jodausscheidung nur geringe Mengen im Schweiße, die Hauptausscheidung im Urin.

Die Tatsache, daß eine große Anzahl von Medikamenten, durch die Haut hindurchtritt, interessiert uns schließlich bei dem Versuche, die Entstehung gewisser Hautveränderungen zu erklären, die nach Gebrauch vieler Medikamente gelegentlich auftreten. Seit alters stehen sich in bezug auf diese sogenannten Arzneiexantheme zwei Ansichten gegenüber: Teils nahm man als Ursache des Exanthems eine direkte chemische Reizung durch das hindurchtretende Medikament an, teils führte man die Hautveränderungen auf zentrale Schädigungen zurück und erklärte ihr Zustandekommen durch Lähmung der Vasomotoren. Lesser[3]) rechnet in die erste Gruppe die Jod- und Bromakne, da es gelungen ist, Jod und Brom im Inhalt der Aknepusteln nachzuweisen. Alle übrigen Arzneiexantheme zählt er zur zweiten Gruppe, macht zentrale Schädigungen für ihr Entstehen verantwortlich. Sicher gehören in diese Gruppe gewisse

1) Schwenkenbecher. Das Absorptionsvermögen der Haut. Habilitationsschrift, Leipzig 1904.

2) Kellermann, l. c.

3) Lesser. Lehrbuch der Hautkrankh. 11. Aufl. Leipzig 1904. S. 167ff.

Formen von Hautveränderungen, die unter dem Einfluß einer „Idiosyncrasie“ schon nach geringen einmaligen Dosen eines Medikamentes gleichzeitig mit anderen Allgemeinerscheinungen beobachtet werden. Manche anderen Arzneiexantheme dagegen, wie z. B. diejenigen, welche nach Salizyl- und Antipyringebrauch entstehen, wird man vielleicht doch lieber in die erste Gruppe einreihen, da man sicher weiß, daß diese Substanzen durch die Haut ausgeschieden werden. Für diese Auffassung sprechen auch, was das Antipyrinexanthem anlangt, die histologischen Befunde Mibellis[1]), der zeigte, daß es sich nicht lediglich um eine akute Kongestion, sondern um eine echte exsudative Entzündung handelt.

Zusammenfassung.

Eine größere Anzahl von Medikamenten (Jod, Brom, Bor, Phenol, Salizylsäure, Salol, Antipyrin, Methylenblau) tritt durch die Haut hindurch und kann im Schweiße chemisch nachgewiesen werden.

Die auf diesem Wege ausgeschiedenen Mengen sind sehr geringe und kommen quantitativ für die Ausscheidung von Medikamenten aus dem Körper nicht in Frage.

Ein spezifisches Verhalten der Hautdrüsen liegt nicht vor; die Arzneimittel, die im Schweiße nachgewiesen sind, treten z. T. auch in die Sekrete anderer Drüsen (Galle, Milch usw.) über.

Der Durchtritt der Medikamente durch die Haut ist von Bedeutung für die Erklärung des Zustandekommens gewisser Arzneiexantheme.

1) Zit. nach Wechselmann. Arch. f. Dermatol. u. Syph. I, 1899. S. 23.

XXI.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. B. (Prof. Salge).

Über gefäßverengernde und erweiternde Substanzen nach Versuchen an überlebenden Froschgefäßen.

Von

Dr. phil. et med. **S. Samelson.**

In dem Laewen-Trendelenburgschen[1]) Froschpräparat besitzen wir eine bequeme Methode, um die Wirkung wasserlöslicher Substanzen auf die Kaltblütergefäße zu studieren. Ursprünglich von Laewen zu quantitativen Messungen der Adrenalinwirkung dargestellt, ist das Präparat vor kurzem von Trendelenburg zu Versuchen über die vasokonstriktorische Wirkung des Blutserums modifiziert worden. Während Trendelenburg diese Wirkung dem Adrenalingehalt des Blutes zuschreibt, haben es Untersuchungen von O'Connor[2]) wahrscheinlich gemacht, daß diese Wirkung zum Teil auch anderen mit dem Adrenalin nicht identischen Substanzen, die bei der Gerinnung des Blutes entstehen, zuzuschreiben ist. Hirschfeld und Modrakowski[3]) konnten mit Hilfe der Methode zeigen, daß bei der Hämolyse gleichfalls gefäßverengernde Substanzen entstehen. Schießlich konnte Stuber[4]) aus dem Pankreas einen Körper isolieren, für den er mit Hilfe des Froschpräparates eine an Stärke dem Adrenalin nahekommende Wirkung nachwies.

Im Folgenden soll über Versuche berichtet werden, bei denen, von verschiedenen Fragestellungen ausgehend, gleichfalls die Laewen-Trendelenburgsche Methode angewendet wurde. Die Methodik darf als bekannt vorausgesetzt werden. Die zu prüfenden Substanzen wurden in wäßriger Lösung, und zwar in Menge von 1 ccm injiziert.

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63.
2) M. m. W. 1911. Nr. 27.
3) M. m. W. 1911. Nr. 28.
4) Verhandlg. d. Congress. f. innere Medizin. Wiesbaden 1911.

I.

Seitdem Lohmann [1]) einen ziemlich erheblichen Gehalt der Nebennieren an Cholin nachweisen und speziell zeigen konnte, daß die Nebennierenrinde etwa das neunfache an Cholin enthält, wie das Mark, wird von ihm und einer Reihe anderer Forscher die Ansicht vertreten, daß das Cholin ein spezifisches und dem Adrenalin antagonistisches Produkt der Nebennierenrinde darstelle. Diese Ansicht wird einerseits durch histologische und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen, andererseits durch experimentelle Erforschung der Wirkungen des Cholins [2]) gestützt. Das Cholin soll nämlich im Gegensatz zum Adrenalin blutdrucksenkend wirken. Von anderer Seite werden nun diese Befunde angezweifelt. Es wird erstlich auf das ubiquitäre Vorkommen des Cholins in den tierischen Organen hingewiesen und dann konnte gezeigt werden, daß wirklich reines Cholin nicht nur keine blutdrucksenkende, sondern vielmehr eine blutdrucksteigernde Wirkung entwickelt, so daß z. B. Versuche von Biedl [2]) es wahrscheinlich gemacht haben, daß die gegenteiligen Befunde Lohmanns und anderer auf Verunreinigungen des ja bekanntlich sehr leicht zersetzlichen Cholins zurückzuführen sind.

Einen weiteren Beitrag zur Klärung dieser Frage zu geben, schien mir möglich, wenn man die Gefäßwirkung des Cholins studierte; denn wenn es ein Antagonist des Adrenalins ist, muß man wohl auch eine gefäßerweiternde Wirkung von ihm erwarten.

Die Versuche wurden mit käuflichem Cholin pur. (Merck) und mit einer 25proz. wäßrigen Cholinlösung von Kahlbaum gemacht, die von der Fabrik als chemisch rein bezeichnet wurde. Bei der Einwirkung auf die überlebenden Froschgefäße zeigte sich nun, daß von einer gefäßerweiternden Wirkung des Cholins keine Rede war, im Gegenteil zeigte das Herabsinken der Tropfenzahl eine geringe Kontraktion der Gefäße an. Diese ist nun an Stärke mit dem Adrenalin nicht zu vergleichen; an einem sehr sensiblen Präparat fand sich bis zu einer Verdünnung von 1 : 40 000 eine ganz geringe vasokonstriktorische Wirkung.

Es lag nahe, auch diese Wirkung nicht auf das Cholin selbst, sondern auf ein Zersetzungsprodukt desselben zu beziehen, das selbst bei nur kurzem Stehen an der Luft entstanden war. Dies konnte auch tatsächlich dadurch nachgewiesen werden, daß ein wirk-

1) Literatur s. Biedl, innere Sekretion, Berlin u. Wien 1910.

2) Literatur s. b. Goldzieher, die Nebennieren, Wiesbaden 1910 und Biedl, innere Sekretion. Dagegen s. Abderhalden u. Müller. Z. f. physiol. Chem. Bd. 64.

lich rein darzustellendes Salz des Cholins — verwendet wurde das salzsaure Salz — versucht wurde, und da zeigte es sich, daß dieses selbst bei hohen Konzentrationen ohne jede Einwirkung auf die Froschgefäße blieb. Schließlich wurde noch versucht, das Zersetzungsprodukt des Cholins selbst in reiner Form zu prüfen. Es kam vor allem das Neurin in Betracht, das nun tatsächlich eine recht intensive gefäßerregende Wirkung zeigte, die noch bei einer Verdünnung 1:800000 deutlich war.

Diese Versuche scheinen mir im Gegensatz zu Müller[1]) zu zeigen, daß von einem Antagonismus zwischen Cholin und Adrenalin auch in bezug auf Gefäßwirkung nicht die Rede sein kann. Sie bilden eine weitere Stütze für die Ansicht Biedls, daß das Cholin weder eine für die Nebenniere charakteristische, noch auch dem Adrenalin gegenüber antagonistisch wirksame Substanz ist, vielmehr ein Spaltungsprodukt der in allen Organen enthaltenen Phosphatide darstellt.

II.

Bezüglich der Gefäßwirkung der Digitaliskörper ist schon seit längerer Zeit der Beweis der gefäßverengernden Wirkung sowohl am überlebenden Organ als auch am intakten Kreislauf erbracht. Andererseits konnten Loewi und Jonescu für die Gefäße des Hautmuskelgebietes und die Nierengefäße eine Erweiterung unter Digitalis feststellen. Während die Erweiterung der Nierengefäße wahrscheinlich einer spezifischen Wirkung zuzuschreiben ist, wird die Erweiterung der Hautgefäße als sekundär durch mechanische Verdrängung des Blutes aus anderen Gefäßpartien bedingt angesehen. Vor kurzem hat dann Kasztan[2]) über Versuche an überlebenden Darm- und Nierengefäßen berichtet, durch die gezeigt wurde, daß Strophantinlösungen je nach ihrer Konzentration gefäßverengernd und gefäßerweiternd wirken können, während Fahrenkamp[3]) dieselben Verhältnisse für Digitoxin, allerdings nur bezüglich der Nierengefäße, dagegen nicht bezüglich der Darmgefäße gefunden hat.

Ich habe nun die Einwirkung verschiedener Präparate aus der Digitalisreihe auf das Froschpräparat untersucht. Benutzt wurden Digipurat (Knolle), Digitalisdialysat Golaz und Strophantin Boehringer. Digalen erwies sich wegen seines Glyzeringehaltes für die Versuche als unbrauchbar, da eine Glycerinlösung von gleicher Viskosität dasselbe Resultat, nämlich eine geringe Verminderung der Tropfen-

1) Pflügers Archiv Bd. 134.
2) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63.
3) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65.

zahl ergab. Es steht dies in Übereinstimmung mit Versuchen von H. Freund[1]), der bei der Titration am Froschherzen das Digalen völlig wirkungslos fand. Ob die infolgedessen anzunehmende mangelhafte Resorption dem Lösungsmittel (Glyzerin) oder dem Fehlen unbekannter Körper der Droge zuzuschreiben ist, bleibe dahingestellt. Dagegen konnte mit den genannten drei anderen Präparaten eine deutliche Einwirkung auf die Froschgefäße in zahlreichen Versuchen erzielt werden. Aber während das Strophantin, wie zu erwarten war eine Verengerung der Gefäße und damit einhergehende Verminderung der Tropfenzahl hervorbrachte, zeigte sich sowohl bei Digipurat als auch bei Digitalisdialysat Golaz eine deutliche Erweiterung der Gefäße mit Vermehrung der Tropfenzahl. Die Versuche wurden mit einer Verdünnung 1 : 10 der aus den Fabriken bezogenen Präparate angestellt; die Wirkung war eine energische stets mehrere Minuten anhaltende. Die Viskosität der verdünnten Lösungen war am Determannschen Viskosimeter gemessen gleich der der Ringerschen Lösung. Stärkere Verdünnungen konnten leider nicht angewendet werden, da zur Zeit der Versuche nur Frösche mit außergewöhnlich geringer Sensibilität zur Verfügung standen.

Es liegt mir natürlich fern, irgendwelche Schlüsse aus Beobachtungen an überlebenden Kaltblütergefäßen zu ziehen; aber das gegensätzliche Verhalten der Digitalispräparate einerseits, des Strophantins andererseits erscheint doch immerhin beachtenswert.

III.

In ihrer Arbeit „Über die Wirkung der Galle und der gallensauren Salze auf das isolierte Säugetierherz (Langendorffsches Präparat)“ haben Braun und Mayer[2]) gezeigt, daß durch Galle und gallensaure Salze unter anderem auch eine Verengerung der Coronargefäße bewirkt wird. Die Gefäßwirkung der Galle habe ich am Froschpräparat näher studiert und dabei ein ganz eigenartiges Verhalten der Froschgefäße gefunden.

Läßt man frische Rindergalle in wäßriger Lösung auf das Froschpräparat wirken, so tritt tatsächlich eine sehr intensive Verengerung der Gefäße ein, über deren Stärke bei Besprechung der Wirkung der gallensauren Salze näheres gesagt werden wird. Dieser Verengerung geht nun aber stets eine mehr oder weniger langdauernde, aber sichere Erweiterung der Gefäße voraus, deren Stärke und Dauer von der

1) Medizinische Klinik 1909.
2) Sitzungsberichte d. K. Akad. d. Wissenschaft. Wien Nov. 1899.

Empfindlichkeit des Frosches abzuhängen scheint und die manchmal nur eine halbe Minute dauert, in anderen Fällen dagegen bis zu 5 Minuten und mehr anhält. Es müssen also in der Galle zwei entgegengesetzt wirkende Substanzen enthalten sein.

Über den gefäßerweiternden Körper läßt sich nur so viel sagen, daß er in gereinigter Galle: Fel tauri inspissatum Ph. G. I (Merck), der durch einen Reinigungsprozeß die schleimigen Substanzen entzogen sind, nicht mehr enthalten ist, da dieses Präparat nur reine Gefäßverengerung hervorbringt. Die gefäßerweiternde Substanz muß also bei dem Reinigungsprozeß mitentfernt werden.

Über den Mechanismus der Gallenwirkung läßt sich aus folgendem Versuch ein Schluß ziehen: wenn man nämlich das Stadium der Gefäßerweiterung vorbeigehen läßt und während der beginnenden Verengerung nochmals Galle, und zwar in höherer Konzentration als das erste Mal injiziert, so tritt keine erneute Erweiterung der Gefäße ein, sondern die Verengerung wird im Gegenteil beschleunigt. Dies läßt sich wohl nur so erklären, daß die gefäßverengernde Wirkung der Galle keine direkte ist, sondern daß erst ein Zwischenkörper gebildet wird, der nun bei der zweiten Injektion in solchem Überschuß vorhanden ist, daß er sogar eine größere Dosis des gefäßerweiternden Körpers paralysieren kann.

Was schließlich den gefäßverengernden Anteil der Galle anlangt, so ist dieser in den gallensauren Salzen zu suchen. Natrium choleinicum, natrium glycocholicum und natrium taurocholicum zeigten in einer größeren Reihe von Versuchen gleichmäßig die Gefäßverengerung. An einem sensiblen Präparat konnte noch mit Verdünnung 1:1 Million fünfminutenlanges starkes Sinken der Tropfenzahl erzeugt werden. Bei stärkeren Konzentrationen kann man stundenlange intensivste Wirkung erzielen bis zu völligem Sistieren der Durchströmung; dann pflegt die Tropfenzahl nach Aufhören der Wirkung nicht mehr die alte Höhe zu erreichen.

Wenn man diese Intensität der Wirkung bedenkt, so ist der Gedanke wohl nicht ganz von der Hand zu weisen, daß es sich bei der Gefäßwirkung der Galle nicht um etwas Zufälliges, sondern um etwas Physiologisches handelt, über dessen Bedeutung allerdings zurzeit noch nichts ausgesagt werden kann.

XXII.

Aus dem physiologischen Institut der Akademie für praktische Medizin in Cöln (Prof. Dr. Cremer)
und aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg.

Über die Giftwirkung des Trypsins und seine Fähigkeit, lebendes Gewebe zu verdauen.

Von

Dr. **Ludwig Kirchheim**, Assistenzarzt der Medizinischen Klinik.

Auf Anregung meines Chefs, Herrn Prof. Matthes, habe ich seine Versuche in der Frage, ob lebendes Gewebe durch Verdauungsenzym angegriffen wird, neu aufgenommen. Matthes (1) war bekanntlich auf Grund seiner experimentellen Ergebnisse zu dem Satz gelangt, daß lebendes Gewebe gegen Fermentwirkung geschützt sei.

Eine Nachprüfung und ein weiterer Ausbau der Untersuchungen von Matthes erschien notwendig, da nach ihnen eine größere Anzahl Publikationen erschienen war, welche, ganz allgemein gesagt, zu beweisen schienen, daß speziell die Verdauungsfermente lebendem Gewebe gegenüber doch keineswegs indifferent sind. Allerdings war es nicht gerade gelungen, lebendes Gewebe zu verdauen, jedoch so schwer zu schädigen, daß von einem Schutz gegen Fermentwirkung nicht gut mehr die Rede sein konnte.

Matthes wendete bei seinen Versuchen Pepsin und Trypsin an. Ich beschloß, mich auf das Trypsin zu beschränken, da ich annahm, hierbei leichter zu eindeutigen Resultaten gelangen zu können. Ist es doch bei dem Pepsin, das lediglich in saurer Lösung wirkt, schwer zu entscheiden, inwiefern ein Verdauungseffekt dem Ferment allein zuzuschreiben ist oder der Mitwirkung der Säureschädigung auf das lebende Gewebe. Außerdem wurden gerade mit dem Trypsin, dem stärkeren proteolytischen Ferment, im wesentlichen diejenigen Untersuchungen vorgenommen, die gegen Matthes Ansicht sprachen.

Trotzdem ich also nur mit Trypsinpräparaten und mit genuinem Pankreassaft gearbeitet habe, ist es doch nicht möglich, die einleitende

Übersicht über das bisher vorliegende Tatsachenmaterial und den Stand der Ansichten zu unserem Thema zu liefern, ohne auch die mit Pepsin und mit Magensaft vorgenommenen Versuche zu berücksichtigen. Sie müssen ebenso angeführt werden, wie die mit Trypsin oder Pankreassaft angestellten experimentellen Forschungen.

Die folgende literarische Übersicht sei mit dem Referat der Arbeit von Matthes begonnen, da hierbei auch die wesentlichen Ergebnisse und Ansichten älterer Autoren zur Kritik gelangen.

An Stelle des unbestimmten Begriffs von der Lebenskraft, durch die Hunter den Schutz der Magenwand gegen ihr eignes Sekret erklären wollte, setzte Claude Bernard (2) eine experimentell fundierte Ansicht. Er sah bekanntlich das Bein eines lebendes Frosches, das er durch eine Fistel in den Magen einführte, verdaut werden und schloß daraus, daß das Magenepithel selber eine besondere Resistenz gegen den Magensaft besäße, welche anderem Gewebe nicht zukommt.

Dagegen setzte Pavy (3) Schleimhautdefekte im Magen, die glatt vernarbten, und bewies dadurch, daß auch den tieferen Schichten der Magenwand dieselbe Widerstandskraft zuerkannt werden muß. Da er jedoch Selbstverdauung sah, wenn er Magengefäße unterbunden hatte, und auch ohne dies, wenn er eine Hyperazidität erzeugt hatte, so stellte er die Ansicht auf, daß der Magen durch seinen Gefäßreichtum geschützt werde. Das alkalische Blut sollte die in das Gewebe aufgenommene Säure fortwährend absättigen.

Gegen diese Theorien führte Matthes folgende experimentelle Tatsachen ins Feld:

Er gestaltete zunächst die Untersuchungen von Pavy einwandsfrei. Er hatte beobachtet, daß selbst größere Defekte der Magenschleimhaut durch Überquellen der Mucosa von den Rändern her und Muskelkontraktion sich vollständig schließen und so dem Einflusse des Magensaftes entziehen können. Deshalb nähte er einen Milchglasring von 6 cm lichter Weite auf die straff gespannte vordere Wand des Magens, den er dann öffnete, um die über dem Ring gelegene Schleimhaut zu entfernen. So mußte sicher der Defekt dem Magensaft zugängig bleiben.

Als er derart behandelte Hunde nach Wochen tötete, fand er die ausgedehnten Substanzverluste größtenteils vernarbt und epithelialisiert. Nirgends war die Muskularis angegriffen und so etwa der ursprüngliche Defekt durch Verdauung vergrößert.

Dadurch wurde also die Ansicht von Claude Bernard, nach welcher der Schutz der Magenwand gegen die Selbstverdauung auf einer besonderen Resistenz seines Epithels beruht, widerlegt, soweit physiologische Verhältnisse des Magensafts in Betracht kommen.

Allerdings zeigt die Magenschleimhaut eine relativ hohe Widerstandskraft gegen Salzsäure. Als Matthes einen Hund in der eben geschilderten Weise operierte und ihm dann täglich 350 gr 0,56 prozentiger Salzsäure 3 Wochen lang in den Magen füllte, blieb die Magenschleimhaut intakt. Der Substanzverlust war teilweise vernarbt, aber in seiner Mitte ein tiefes, mit einem nekrotischen Schorfe bedecktes Geschwür. Die Schleimhaut war

also gegen die Salzsäure resistenter als das junge Narbengewebe, das verätzt war. Diese Säurefestigkeit besagt natürlich nichts über das Verhalten des Magenepithels insbesondere und des lebenden Gewebes im allgemeinen gegen das Pepsin. Das beweisen folgende weitere Versuche:

Berieselte Matthes die Darmschleimhaut von Hunden längere Zeit mit einem Pepsin-Salzsäuregemisch und wählte hierzu eine Säurekonzentration von 0,5 Proz. und etwas darüber, so trat unter Blutungen eine Nekrose der Schleimhaut ein, die aber fast die gleiche war, wenn er das Pepsin fortließ. Dagegen zeigten sich Pepsin-Salzsäurelösungen von nur etwa 0,2 Proc. Säure bei gleichbleibendem Pepsingehalt, die an sich Fibrin ebenso prompt verdauten, wie die zuerst gebrauchten, vollständig wirkungslos. Die Schleimhaut blieb intakt. Dabei trat in allen diesen Versuchen keine wesentliche Abnahme der Azididät der Spülflüssigkeit ein.

Die Darmschleimhaut vermochte also nicht, obgleich sie wohl ebensogut durchblutet ist wie der Magen, sich durch Absättigung irgendwie nennenswerter Säuremengen zu schützen. Dabei zeigte sich der Fermentgehalt der Lösung als nebensächlich. Ausschlaggebend war für das Resultat der Versuche lediglich die Conzentration oder vielmehr die Ätzwirkung der Säure.

Damit war also Pavys Theorie widerlegt und dem Froschversuch von Claude Bernard eine neue Erklärung gegeben:

Nicht durch das Pepsin wird das Froschepithel angegriffen, sondern durch die Säure des Magensaftes. Sie setzt einen, wenn auch zunächst nur minimalen Ätzschorf, der aber durch das Pepsin gelöst wird. So schaffen sich Ferment und Säure im Widerspiel stets neue Angriffsflächen, und es entsteht dadurch ein fortschreitender Verdauungsprozeß, der allerdings durch Säurewirkung allein nicht erreicht werden kann. Jedenfalls tötet die Säure zunächst, und dann erst löst das Ferment das tote Gewebe.

Dasselbe negative Resultat in der Verdauung lebenden Gewebes lieferten Matthes weitere Versuche mit Trypsin. Auf die Einzelheiten muß noch später eingegangen werden. Es sei deshalb hier nur kurz angeführt, daß Frösche in wirksamen Trypsinlösungen bei 25° C tagelang gehalten wurden. Sie blieben gesund und ihre Haut unverdaut. Ebenso konnte Trypsin, an Fibrin adsorbiert, unter die Haut von Fröschen und Kaninchen gebracht werden und dort der Selbstverdauung und Aufsaugung anheimfallen, ohne daß am Ort der Einführung eine Gewebsläsion eintrat. Endlich riefen auch Pankreasinfuse selber, verdünnt und unverdünnt, subkutan eingespritzt, keinerlei lokale Veränderungen hervor.

Im Widerspruch mit diesen Erfahrungen hatte Frentzel (4) in einem Glyzerinextrakt des Pankreas vom Schwein den lebenden Froschschenkel verdaut. Matthes führte dieses Resultat auf einen Versuchsfehler zurück. Er stellte fest, daß das Glyzerin auch in stärkeren Verdünnungen Frösche zu töteu vermag. Dabei schrumpft die Haut der Tiere und wird durchsichtig. Das Trypsin hatte also in Frentzels Versuch nicht auf lebendes, sondern augenscheinlich auf abgetötetes oder doch deutlich geschädigtes Gewebe eingewirkt. Glyzerin und Trypsin hatten hier also ähnlich zusammengewirkt, wie Salzsäure und Pepsin im Versuch von Claude Bernard.

Als Resultat seiner Experimente konnte deshalb Matthes die Ansicht aussprechen, daß eiweißverdauende Fermente lebendem, nicht geschädigtem Gewebe gegenüber wirkungslos sind und aus diesem Grunde den Zellbestand des eigenen Organismus nicht angreifen. Damit näherte er sich der alten Lehre von Hunter, allerdings nur insoforn, als er den Grund für dieses Verhalten in vitalen, nicht näher bekannten Vorgängen suchte.

Indessen widersprach Katzenstein (5) der Theorie von Matthes auf Grund folgender Feststellungen:

Er nähte beim Hunde Milz und Jejunalschlingen unter Erhaltung der zuführenden Gefäße in den Magen hinein. Starben die Tiere oder wurden sie getötet, so fanden sich die implantierten Gewebe teilweise oder ganz verdaut. Auch wenn er eine Gastroenterostomie anlegte, die zu- und abführende Jejunalschlinge jedoch in je eine besondere Öffnung des Magens einpflanzte und dadurch Neutralisation des Magensaftes durch Zufluß von alkalischem Darmsaft verhinderte, hatte er ein positives Resultat. Die Schleimhaut der Schlinge war dann später vollständig aufgelöst.

Implantierte er jedoch Duodenum oder nähte einen Lappen der Magenwand in das Mageninnere hinein, so blieben Verdauungserscheinungen aus.

Katzenstein zog daher den Schluß, daß zwar Magen und Duodenum, die fortwährend vom Magensaft berührt werden, infolge eines Adaptionsvorganges gegen seine Einwirkung immun sind, nicht dagegen das Jejunum, bei welchem eine Gelegenheit zu dieser Anpassung nicht gegeben ist. Er erkannte deshalb wohl eine lokale Gewebsimmunität an, die er auf Anwesenheit von Antifermenten bezog, nicht aber eine allgemeine. Diese Immunität sollte aber nicht an das Leben der Zelle gebunden sein, wofür er folgenden Beweis zu führen suchte:

Setzte er einem wirksamen Magensaft ein Stück Magenschleimhaut zu, so wurden Eiweißröhrchen nach Mett nicht, wie in Controllversuchen, angedaut. Um dem Einwand zu begegnen, daß das zugeführte Gewebe die Salzsäure an sich risse, fügte er in einem Versuch gleich große Stücke von Magen-, Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut eines frisch getöteten Hundes bei. Hierbei übte die Schleimhaut des Magens eine starke, die des Dickdarms eine wesentlich schwächere und die Schleimhaut des Dünndarms keine Hemmung auf die Verdauung aus.

An sich, glaube ich, wäre das Verhalten der Azididät wohl am einfachsten und sichersten durch eine Titration der Verdauungsflüssigkeit vor und nach dem Zusatz der verschiedenen Schleimhautstücke zu bestimmen gewesen. Indeß wird eine Diskussion der Bewertung und Bedeutung der Katzensteinschen Versuche an dieser Stelle durch andere Experimente überflüssig, die gerade das Gegenteil von dem ergaben, was er festgestellt hatte.

Viola und Gaspardi (6) führten die Verpflanzung der Milz in den Magen wie Katzenstein aus, sahen aber nur dann Verdauung des Organs, wenn absichtlich oder unabsichtlich Zirkulationsstörungen gesetzt waren.

Gegen diese Versuche wäre lediglich einzuwenden, daß sie nur bis zu 36 Stunden, also kurze Zeit dauerten, Dies kann aber nicht auf folgende Experimente von Hotz (7) zutretfen, die sich zum Teil über Wochen erstreckten.

Hotz verlagerte beim Hund Jejunalschlingen in den Magen und wendete dabei eine Versuchsanordnung an, die in den wesentlichen Zügen mit der von Katzenstein geübten übereinstimmte. Dabei trat aber durchaus keine Verdauung ein, die Darmstücke blieben vielmehr bis auf kleine Defekte an den Nahtlinien erhalten. Nur die Einnähung des Wurmfortsatzes mißlang. Er wurde verdaut. Offenbar waren bei diesem technischen Kunststück, wie auch Hotz selber angibt, Zirkulationsstörungen nicht zu vermeiden.

Man muß deshalb wohl Hotz unbedingt beipflichten, wenn er auf Grund seiner Versuche die Ansicht aussprach, daß Katzenstein bei seinen Operationen Kreislaufstörungen an den verlagerten Darmstücken setzte, und daß sich lediglich hieraus die Differenz der Resultate erklären ließe.

Damit waren in der Frage der Magensaftwirkung auf lebendes Gewebe die Ergebnisse von Matthes zwar bestätigt. Indessen ergaben Experimente mit Trypsinpräparaten und genuinem Pankreassaft doch neue Tatsachen, die mit seinen Ansichten nicht in Einklang standen.

Achalme (8) spritzte Meerschweinchen Infuse des Trockenpankreas vom Schwein subkutan ein, die unter aseptischen Maßnahmen hergestellt und keimfrei filtriert waren. Er sah dabei Blutungen und Nekrosen der Injektionsstellen, die den Tod der Tiere herbeizuführen vermochten.

Diese Angabe wurde später durch von Bergmann und eine Reihe anderer Autoren bestätigt. Außerdem stellte von Bergmann (9), der mit dem Trypsin Grübler arbeitete, die bemerkenswerte Tatsache fest, daß dem Trypsin neben der lokalen auch eine allgemeine Giftwirkung zukommt, welche sich einige Minuten nach der Injektion in tonischen und klonischen Krämpfen und Opisthotonus äußerte und sofort den Exitus der Versuchstiere zur Folge haben konnte. Allerdings betont von Bergmann (11), besonders in einer letzthin erschienenen Publikation, daß diese Giftwirkung mit der proteolytischen Komponente des Fermentes anscheinend nichts zu tun habe, daß es vielmehr anzunehmen sei, daß dem Trypsin unabhängig von seiner verdauenden Kraft diese Giftwirkurg zukomme.

In demselben Sinne, nämlich für eine lokale und allgemeine Giftwirkung des Trypsins, sprachen ferner experimentelle Untersuchungen, welche mit Erfolg das menschliche Krankheitsbild der Pankreasnekrose beim Tiere nachahmten. Sie begründeten die heute wohl vorwiegend geltende Ansicht, daß diese Erkrankung einen durch Trypsin bedingten Autodigestionsprozeß darstellt. Wenn auch Heß (12) zurzeit noch annimmt, daß nicht das Trypsin, sondern das

Steapsin hierbei das wirksame primäre Agens abgibt, und deshalb volle Einstimmigkeit der Ansichten nicht besteht, so erfährt doch die Tatsache dadurch keine Abschwächung, daß bei der experimentellen Pankreasnekrose eine fermentative Zerstörung lebenden Gewebes gegeben zu sein scheint, die der Lehre von Matthes widerspricht.

Auf die einschlägigen Arbeiten selber, deren Zahl eine große ist, kann hier nicht näher eingegangen werden. (cf. Literatur bei Heß, l. c.) Sie werden, soweit sie die nachfolgenden eigenen Untersuchungen berühren, später genauer angeführt werden. Hier genüge die kurze Angabe, daß mechanische Läsionen des Pankreasparenchyms, Gefäßembolien, Injektionen in den Duktus Wirsungianus von Galle, Dünndarminhalt, Olivenöl, von Trypsinlösungen und aktivem Pankreassaft mit nachfolgender Unterbindung des Ganges oder endlich auch gleichzeitige Unterbindung beider Pankreasgänge beim Hunde allein, wenn sie auf der Höhe der Verdauung geschah, tötliche Pankreas- und Fettgewebsnekrosen hervorriefen.

Ein ganz neuer Weg zur Erklärung der Resistenz lebenden Gewebes gegen Fermente schien weiter gefunden, als der Nachweis gelang, daß diese Körper sich wie Toxine verhalten. Führte man sie subkutan oder intraperitoneal ein, so wirkten sie nicht nur in größeren Dosen als tötliche Gifte, sondern vermochten auch, in kleineren wiederholten Mengen gegeben, Antikörper zu bilden, welche vor der Giftwirkung Schutz verliehen und in vitro die Tätigkeit des Fermentes hemmten, durch welches sie produziert waren. Danach sind also die Fermente keineswegs dem lebenden Gewebe gegenüber indifferente Substanzen. Der Körper bedarf vielmehr Antifermente, die von der lebenden Zelle geliefert werden und unter physiologischen Verhältnissen hinreichen, den tatsächlich vorhandenen Fermentschutz zu sichern. Dabei kann man sich aber leicht vorstellen, daß, wenn die Fermentmenge zu groß ist, dieser Schutzmechanismus versagt und dann Schädigung des Gewebes eintritt. Die Resistenz lebenden Gewebes ist also danach nur eine beschränkte, nicht wie Matthes wollte, eine absolute.

Was speziell die proteolytischen Verdauungsfermente anbetrifft, so war von Sachs (13) ein immunisatorisches Antipepsin bei der Gans erzielt, bei anderen Tieren dagegen nicht.

Achalme (8) konnte bei Meerschweinchen nach Vorbehandlung mit intraperitonealen Trypsininjektionen Ausbleiben der Nekrosen und Blutungen beobachten, welche sich sonst bei subkutaner Einspritzung des Fermentes gezeigt hatten, und vermochte sogar dasselbe zu er-

reichen, wenn er bei nicht behandelten Tieren die Trypsinlösung zusammen mit dem Serum immunisierter Tiere injizierte.

Dieser Schutzwirkung des Serums im Organismus entsprach weiter auch eine gesteigerte Fermenthemmung in vitro, eine Beobachtung, die später von Jochmann und Kantorowicz (14) bestätigt wurde.

Von Bergmann (9) und Gulecke (11) gelang es gleichfalls, eine Trypsinimmunität bei Hunden hervorzurufen. Sie konnten allerdings hierbei eine erhöhte Antitrypsinbildung im Serum nicht konstant feststellen, wie sie wenigstens in ihrer jüngsten Publikation hervorheben, wohl aber überstanden mit wiederholten Trypsininjektionen behandelte Hunde die sonst regelmäßig tötliche Implantation des Pankreas gleichgroßer Tiere in die Bauchhöhle. Dabei wurde in einem Teil der Fälle sogar die Immunisierung mit einem durch Erwärmen inaktivierten Präparat erreicht. Sie benutzten, wie schon gesagt, hierbei das Trypsin Grübler.

Dagegen erhielten Schütze und Bergell (15) bei ihren Versuchen, durch Injektion von Pankreatin Rhenania ein Antitrypsin zu erzeugen, ein gänzlich negatives Resultat, trotzdem ihre Versuchsreihen sehr große waren.

Es ist also einerseits nicht konstant gelungen, durch Trypsininjektionen ein Antitrypsin zu erhalten. Andererseits haben zahlreiche klinische Beobachtungen am Menschen und experimentelle an Tieren gelehrt, daß eine Steigerung des antitryptischen Titers des Blutserums bei den verschiedenartigsten Krankheitszuständen vorkommt, als deren gemeinsames Moment man allenfalls einen erhöhten Eiweißabbau bezeichnen könnte (Briegers Kachexiereaktion). Jedenfalls liegt nach diesen Untersuchungen kein Grund vor, die Steigerung des Antitrypsins auf irgendwelche Wirkung des Trypsins zu beziehen.

Muß man also bis jetzt die Erhöhung des antitryptischen Titers des Serums als einen biologischen Vorgang ansehen, der anscheinend sehr häufig ist und verschiedene Ätiologie besitzt, so kann man auch das gelegentliche Auftreten eines Antitrypsins nach Trypsineinführung noch nicht als irgendwie beweisend betrachten, zumal nicht das reine Ferment injiziert wird, sondern trypsinhaltige Pankreaspräparate, also offenbar Gemische der verschiedensten Substanzen.

Eine sichere Differenzierung der Fermentwirkung von der des Präparates ist also, wenn auch sog. Antitrypsinbildung zu erweisen wäre, wegen der Inkonstanz dieses Erfolges und seiner Vieldeutigkeit nicht angängig.

Damit wird aber auch die biologische Bedeutung jener antiproteolytischen Substanzen in Frage gestellt, welche im Serum und in den Preßsäften einer Reihe von Organen schon unter physiologischen

Verhältnissen festgestellt wurden. Man pflegt sie gewöhnlich gleichfalls als Antipepsine resp. Antitrypsine zu bezeichnen und ist geneigt, sie als Vorstufen der immunisatorisch gewonnenen Antifermente zu betrachten.

Eine besondere Bedeutung schien aber der zuerst Weinland (16) gelungene Nachweis von Antipepsin und Antitrypsin in Extrakten der Magen- und Darmwand beanspruchen zu können. Schien dadurch doch die Resistenz dieser Gewebe gegen die Selbstverdauung geklärt. Indessen fanden spätere Untersucher in käuflichem Pepsin, in Preßsäften der Magenwand (17), im Magensaft (18), in Pankreasinfusen und Trypsinpräparaten (19) antipeptische und antitryptische Substanzen, welche sich in wesentlichen Eigenschaften, z. B. in ihrer Widerstandskraft gegen Erhitzung, von den von Weinland festgestellten verschieden verhielten. Damit entwerteten sich die Befunde insofern gegenseitig, als man nicht mehr von dem sicheren Nachweis eines einheitlichen spezifischen Antikörpers sprechen konnte. Denn jede dieser Substanzen konnte ja nach ihrer Herkunft Anspruch darauf machen, als lokales Antiferment aufgefaßt zu werden.

Indessen brauchte man ja die Klassifizierung dieser Stoffe nicht zum Maßstab ihrer biologischen Bewertung zu machen, wenn es nur gelungen wäre, nachzuweisen, daß sie tatsächlich imstande sind, einen wirksamen Schutz gegen größere Fermentmengen auszuüben, wie sie ja gerade bei dem Verdauungsvorgang in kurzer Zeit produziert werden. Weinland konnte aber mit seinen Antifermenten nur geringe Fermentmengen hemmen, und z. B. Schwarz (17), Blum und Fuld (18) heben hervor, daß die von ihnen gefundenen lokalen Antipepsine stets nur eine gewisse Verlangsamung, niemals, auch im starken Überschuß, eine komplette Hemmung des Verdauungsprozesses zu verursachen vermochten. Man sieht also, daß die Frage nach der Natur des Selbstschutzes lebenden Gewebes, speziell des Magendarmkanals, gegen die in ihm enthaltenden Fermente noch nicht spruchreif ist. Selbstverständlich soll damit die Bedeutung der gefundenen Tatsachen nicht geleugnet werden. Sie können aber bisher nur als Wegweiser für weitere Untersuchungen bezeichnet werden. Ein Fundament für bestimmte Schlüsse, wie sie gelegentlich bereits gezogen wurden, können sie dagegen noch nicht liefern.

Überblickt man abschließend die angeführten Tatsachen, so spricht also gegen die Ansicht von Matthes, daß lebendes Gewebe von Verdauungsenzymen nicht angegriffen wird, im wesentlichen die von Achalme, Gulecke, von Bergmann u. a. gemachte Beobachtung, daß subkutane Trypsininjektionen regelmäßig von Blutungen und Nekrosen

gefolgt sind. Wenn Matthes diese nicht sah, so konnte die Differenz nicht anders erklärt werden, als durch eine Verschiedenheit der angewendeten Trypsinpräparate.

Damit war es also für mich geboten, vergleichende Untersuchungen mit den von den einzelnen Autoren benutzten Präparaten zu unternehmen und so eine Klärung der bestehenden Widersprüche herbeizuführen.

Untersuchungen über Trockenpankreas.

Matthes benutzte das Trockenpankreas nach Kühne, welches er fertig aus dem Heidelberger Institut bezog.

Das Präparat wurde mit der fünffachen Menge einer einprozentigen Salicylsäurelösung 24 Stunden lang bei 40° C. digeriert und dann filtriert. Der auf diese Weise erhaltene Saft verdaute, mit dem gleichen Volumen 0,4-prozentiger Sodalösung versetzt, Fibrin binnen wenigen Minuten.

Zur Herstellung des Trockenpankreas wird die Bauchspeicheldrüse frisch geschlachteter Tiere, gewöhnlich von Rindern oder Schweinen, zerhackt und mit kaltem Alkohol übergossen. Nachdem der Alkohol öfter gewechselt ist, wird das Präparat mit Äther extrahiert, am besten in einem Fettextraktionsapparat. Dann wird die Substanz an der Luft getrocknet und liefert eine weiße bröckelige Masse, die längere Zeit aufbewahrt werden kann.

Als ich eine Reihe von Trockenpankreaspräparaten nach diesen Grundsätzen herstellte, zeigte es sich, daß ihre tryptische Wirkung eine verschieden starke war, und daß hierfür weniger die Methode an sich, als die Beschaffenheit des Ausgangsmaterials von Bedeutung war. Entnahm ich nämlich dem Schlachttier — Rind oder Schwein — unmittelbar nach der Tötung das Pankreas, zerkleinerte es möglichst schnell mit einer Fleischhackmaschine und trug es sofort in reichlichen Alkohol ein, so besaß das Extrakt des fertigen Trockenpankreas eine nur minimale Verdauungskraft. Es dauerte stundenlang, ehe eine Fibrinflocke bei Brutschranktemperatur darin gelöst wurde. Anders war das Resultat, wenn das Pankreas etwa 8—10 Stunden vor der Präparation entnommen war. Es kann dann wohl noch im gewöhnlichen Sinn als frisch bezeichnet werden. Dann besaß das unter gleichem Vorgehen daraus hergestellte Trockenpankreas ein tryptisches Vermögen, das im allgemeinen um so größer war, je länger die Drüse vor der Verarbeitung gelegen hatte, und je höher die Temperatur gewesen war, der sie jeweilig ausgesetzt war.

So wurden Präparate erhalten, die eine Flocke von Rinderfibrin, welche in Glycerin aufbewahrt und vor dem Gebrauch in fließendem Wasser gewaschen war, in etwa 15—20 Minuten ver-

dauten. Mit diesen Präparaten wurden die Versuche von Matthes wiederholt.

Es wurden also große Frösche bei 25° in ein durch Zusatz von 0,4 prozentiger Sodalösung alkalisch gemachtes Infus des Trockenpankreas gesetzt. Sie blieben am Leben und ihre Haut unverändert, wie bei den Versuchen von Matthes. Allerdings ist es nötig, die Lösung, welche sehr leicht fault, öfter zu wechseln. Sonst sterben darin die Frösche, besonders kleinere, wie später zu zeigen sein wird, offenbar durch Entwicklung von giftigen Fäulnisprodukten.

Ferner wurde nach der von Neumeister angegebenen und von Matthes benutzten Methode Trypsin an Fibrin adsorbiert und unter die Haut von Kaninchen gebracht. Die Technik der Herstellung des Trypsin-Fibrins ist folgende:

In salizylsaures Pankreas-Infus wird Kochsalz in Überschuß eingetragen und dazu frisch dargestelltes, gut ausgewaschenes Fibrin gefügt. Die Lösung wird dann durch einen Luftstrom etwa eine Stunde lang in lebhafter Bewegung gehalten. Durch den hohen Salzgehalt wird die Verdauung des Fibrins zwar gehindert, es reißt aber das in der Flüssigkeit enthaltene Trypsin an sich und fixiert es derart, daß man das Fibrin unter der Wasserleitung waschen kann, ohne daß es das Ferment abgibt.

Bringt man so vorbereitetes Trypsin-Fibrin in alkalische Lösung und in den Brutschrank, so verdaut es sich selber.

Unter der Haut des Kaninchens fiel das eingeführte, aus dem Extrakt von wirksamem Trockenpankreas hergestellte Trypsin-Fibrin der Auflösung und Resorption anheim, ohne daß sich in der Hauttasche bemerkenswerte Veränderungen zeigten. Auch sonst blieben die Tiere munter. Das Resultat auch dieser Nachprüfung war also dasselbe, wie das von Matthes.

Weiter wurden 1—2 ccm des Extraktes unter die Haut von Meerschweinchen gespritzt. Hierbei verlief die Injektion resultatlos, soweit die tryptische Wirkung des Extraktes, an der Verdauung einer Fibrinflocke geprüft, gering gewesen war. War das tryptische Vermögen stärker, so bildeten sich jedoch an der Einstichstelle Blutungen und eine umschriebene Nekrose des Gewebes.

Hiernach dürften sich die negativen Resultate von Matthes bei subkutaner Trypsininjektion wohl zwanglos so erklären lassen, daß die von ihm benutzten Infuse von Trockenpankreas eine zu schwache proteolytische Wirkung besaßen.

Diese Vermutung vermag zunächst auffallend erscheinen angesichts der bestimmten Angabe von Matthes, daß in seinen Lösungen

Fibrinflocken binnen wenigen Minuten verdaut wurden. Fibrin ist aber eine Substanz, die derart leicht und rasch der Auflösung unterliegt, seine Dosierung in Flocken weiter so unsicher, daß wohl aus einer Fibrinverdauung auf das Vorhandensein einer tryptischen Wirkung an sich geschlossen werden kann, nicht aber mit genügender Sicherheit auf ihre Stärke. Der Maßstab, den Matthes für die Wirksamkeit seiner Präparate angibt, ist also kein genauer. Allerdings existierten zur Zeit seiner Publikation Methoden zur quantitativen Trypsinbestimmung, wie die nach Mett und Gross, noch nicht. Er konnte also keinen besseren Maßstab liefern, als eben das Verhalten der Fibrinverdauung.

Weiter sah Matthes offenbar in der Promptheit der Fibrinverdauung seiner Trypsinlösungen eine hinreichende Kontrolle zu seinen Versuchen am lebenden Tier. Denn das Gegenexperiment, das streng genommen zu fordern wäre, daß nämlich totes Gewebe seiner Versuchstiere von seinen Lösungen verdaut wurde, stellt er zwar für das Pepsin, aber nicht für das Trypsin an.

Ich glaube, daß seine Beweisführung hier eine Lücke zeigt und habe versucht, diese dadurch auszufüllen, daß ich frisch abgeschnittene Froschbeine in Trockenpankreasinfuse hineinhängte. Wären diese verdaut worden, so wäre damit offenbar eine sichere Bestätigung der Ansichten von Matthes gegeben worden. Die Froschbeine blieben aber intakt. Gegen die Gültigkeit dieses Versuches könnte man nun den wichtigen Einwand machen, daß abgeschnittene Froschbeine noch längere, nicht näher zu bestimmende Zeit überleben und damit im Versuch lebendes Gewebe darstellen. Ich habe deshalb die Experimente unter öfterem Wechsel des Verdauungsgemisches auf 24 Stunden und darüber hinaus ausgedehnt. Auch dann war das Resultat ein negatives. Längere Zeit die Experimente fortzuführen, sah ich mich nicht veranlaßt, da dann wieder Fäulniswirkung nicht auszuschließen war, also der Kontrollversuch mit chemisch mehr oder weniger verändertem Gewebe vorgenommen werden mußte. Jedenfalls gelang es also nicht, einen durchgreifenden Gegensatz im Verhalten toten und lebenden Gewebes gegenüber dem Trypsin mit Sicherheit festzustellen. Hierzu war offenbar eine Fortführung der Experimente mit stärker proteolytisch wirkenden Trypsinpräparaten erforderlich.

Endlich seien hier noch einige Experimente angeführt, welche den Zweck hatten, zu erklären, weshalb Trockenpankreasinfuse aus ganz frischen Drüsen unwirksam sind. Der Grund hätte ein doppelter sein können.

Entweder wäre es möglich gewesen, dass die Infuse das Ferment als Trypsinogen enthielten. Ich versuchte deshalb, sie durch Zusatz von Enterokinase, d. h. Darmschleim aus dem Duodenum frisch getöteter Tiere, in der üblichen Weise zu aktivieren, doch stets ohne Erfolg.

Zweitens konnte die Mazeration von 24 Stunden zu kurz sein. Ich ließ deshalb die Infuse auf dem Trockenpankreas 2—3 Tage lang stehen. Der Erfolg blieb aber auch dann, was die proteolytische Wirksamkeit anbetrifft, negativ.

Vergegenwärtigt man sich hierbei, eine wie prompte Trypsinbildung frische Drüsensubstanz bei der Autolyse im Brutschrank schon nach wenigen Stunden aufweist, so wird man zu der Annahme geführt, daß entweder die autolytischen Fermente durch die Alkoholätherbehandlung vernichtet werden, und daß deshalb das Trypsinogen die nicht aufgeschlossenen Parenchymzellen nicht verlassen kann, oder daß das Trypsinogen im Gegensatz zum fertigen Ferment bei der Präparation zerstört wird.

Jedenfalls dürfte hieraus hervorgehen, daß eine Herstellung wirksamen Trockenpankreas ohne vorhergehende Autolyse des Ausgangsmaterials nicht möglich ist. Bekanntlich tritt diese beim Pankreas außerordentlich schnell ein.

Untersuchungen mit Handelspräparaten.

Es lag am nächsten, für die Fortführung der mit Trockenpankreas vorgenommenen Untersuchungen zunächst einmal Handelspräparate zu wählen. Als erstes benutzte ich das Trypsin Grübler, das auch von Bergmann (9) angewendet hatte. Ich wiederholte damit die Experimente von Matthes und setzte deshalb in etwa 50 ccm einer 5prozentigen Lösung einen kleinen Frosch, dabei mußte die Verdauungsflüssigkeit längere Zeit auf 25 ° C. gehalten werden. Aber bevor noch die Trypsinlösung mit dem Frosch auf das Wasserbad gebracht wurde, wurde das Tier zuerst auffallend unruhig und dann matt. Nach etwa 15 Minuten war es tot. Eine Fortführung der Versuche zeigte, daß hier kein Zufall vorlag. Es starben auch große Frösche in 5prozentigen Lösungen des Trypsin-Grübler regelmäßig innerhalb einer Stunde. Hier hatten wir es offenbar schon mit jener allgemeinen Giftwirkung zu tun, die auch von Bergmann beobachtet hatte, und die mit der proteolytischen Wirkung nicht parallel geht.

Es zeigte sich aber weiterhin, daß diese Giftwirkung sogar insofern von dem Trypsin unabhängig ist, als man die Lösungen

nicht nur inaktivieren, sondern selbst stundenlang kochen konnte, ohne daß ihre Toxizität auch nur eine nachweisbare Einbuße erlitt.

Ein solches Verhalten mußte denn doch zu der Frage führen, ob hier überhaupt noch von einer Fermentwirkung die Rede sein konnte. Sehr viel wahrscheinlicher mußte es doch sein, daß eine Nebenwirkung des Präparates, vielleicht nur durch eine Verunreinigung bei der Fabrikation bedingt, vorlag. Über die Herstellungsweise des Grüblerschen Präparates sind in der Literatur keine genaueren Daten enthalten. Nur von Bergmann sagt, daß es die Fällung eines wässrigen Extraktes von Schweinepankreas darstellt, und von Fürth (20) gibt die Notiz, daß die Firma ihm auf seine Anfrage geantwortet habe, das Präparat enthalte als Beimengung lediglich Spuren eines harmlosen Neutralsalzes.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte nun, daß dieses Salz im Präparat in einer recht erheblichen Quantität vorhanden sein mußte. Noch besser konnte man sich hiervon überzeugen, wenn man das Grüblersche Trypsin in Alkohol schüttelte. Dann sank nachher das schwere Salz rasch zu Boden, während die leichten Eiweißbestandteile noch in Suspension blieben und abgegossen werden konnten. Durch Wiederholung dieser Prozedur konnte das Salz rein herausgewaschen werden. Es war Ammoniumsulfat, und zwar, wie die quantitative Untersuchung ergab — Bestimmung als Ammoniak durch Kochen mit Mg O im Kjeldahl, als Schwefelsäure resp. Bariumsulfat durch Kochen mit Barium-Chlorid in salzsaurer Lösung — in einer Beimengung zum Präparat von etwa 70 Proz.

Durch diese Verunreinigung wird nun zweifellos die stark giftige, rasch tötende Allgemeinwirkung des Grüblersschen Trypsins erklärt:

Setzt man Frösche in 2—3 Proz. wässrige Ammoniumsulfatlösung, so sterben sie nach kurzer Zeit.

Spritzt man weiter Meerschweinchen, je nach der Größe, etwa 0,25 bis 0,5 g des Grüblerschen Präparates ein, so bekommen sie ein ganz charakteristisches Vergiftungsbild. Sie kollabieren und sterben meist kurz darauf. Öfter aber liegen die Tiere längere Zeit in tiefem Kollaps und zeigen dann gelegentlich in der Weise ausgesprochene Lähmungen, daß sie auf den Vorderbeinen vorwärts kriechen, während die Hinterbeine lang ausgestreckt nachschleifen.

Dasselbe Vergiftungsbild bekommt man aber, wenn man die entsprechende Dosis von Ammoniumsulfat subkutan einspritzt, etwa 0,15 bis 0,3 gr. Das Trypsin Grübler ist hiernach zweifellos im allgemeinen als nicht geeignet für Tierversuche zu bezeichnen, und es mag gleich dabei bemerkt werden, daß für das Kahlbaumsche Prä-

parat, welches rund 60 Proz. Beimengung von Ammoniumsulfat besitzt, dasselbe gilt. Für die von uns ausgeführten Untersuchungen sind die Resultate, welche mit diesen Präparaten erzielt wurden, wenigstens insoweit brauchbar, als sie mit denen übereinstimmen, die mit nicht verunreinigten Präparaten erhalten wurden, nämlich dem Trypsin Merk und Pankreatin Rhenania.

Diese beiden letzten Präparate zeigten sich nun tatsächlich im Froschversuch ungiftig. Wurde die Vorsicht gebraucht, die Flüssigkeit nach je 4 bis 5 Stunden zu wechseln, und so die Fäulnis der Verdauungslösung verhindert, so blieben darin die Tiere am Leben. Selbstverständlich zeigten sie auch keine Verdauungserscheinungen; denn bei Zimmertemperatur, die bei diesen Versuchen in Betracht kam, war ja eine stärkere Trypsinwirkung nicht zu erwarten. Nebenbei mag schon hier bemerkt werden, daß eine Differenz der proteolytischen Wirksamkeit der Handelspräparate in dem Sinne, daß etwa die nicht giftigen sehr viel weniger kräftig sind als die giftig wirkenden, nicht besteht. Im Gegenteil soll später gezeigt werden, daß, wenigstens in stärkeren Konzentrationen, gerade das bei gewöhnlicher Temperatur den Fröschen gegenüber unschädliche Pankreatin Rhenania die beste Verdauungskraft besitzt.

Wenn also mit dem Nachweis der Ammoniumsulfatbeimengung zum Trypsin Grübler eine Stütze für die Annahme einer allgemeinen Giftwirkung des Trypsins fortfällt, so ist damit selbstverständlich die Frage nach der Existenz einer solchen im ganzen keineswegs entschieden. Ich muß später noch ausführlicher auf sie zurückkommen.

Nach Erledigung dieser Voruntersuchungen seien nunmehr diejenigen mit den Handelspräparaten erhaltenen Resultate geschildert, welche erst die eigentliche Kontrolle der Experimente mit Trockenpankreas darstellen.

Bei subkutaner Einspritzung von 5 prozentigen Lösungen sämtlicher Handelspräparate in physiologischer Kochsalzlösung zeigten sich beim Meerschweinchen an der Injektionsstelle regelmäßig Blutungen und Nekrosen. Wurden die Trypsine durch 15 Minuten langes Erwärmen auf 70° inaktiviert, so blieben diese Lokalerscheinungen aus und, wenn die nicht verunreinigten Präparate benutzt wurden, die Tiere vollständig munter.

Wurden nur geringe Mengen der Injektionsflüssigkeit verwendet, etwa $^1/_2$ — 1 ccm, so blieben die Tiere am Leben, die Nekrose war umschrieben und heilte. Waren die verabfolgten Dosen dagegen größer, etwa 5—6 ccm, so blieb es nicht bei zirkumskripten Veränderungen, sondern es kam zur Entwicklung eines enormen, blutigen

Ödems, das z. B. bei Injektionen in die Hinterbeine über die Unterfläche des Leibes bis zu den Vorderbeinen hin vorwärts kroch, und dem dann die Tiere erlagen. Als Todesursache imponierte jedenfalls regelmäßig dieses hämorrhagische Ödem. Niemals erfolgte der Exitus, ohne daß es vorhanden war. Häufig lebten die Tiere noch 10—12 Stunden nach einer solchen größeren Trypsininjektion mit derart ausgedehnten Erscheinungen. Für die Annahme einer besonderen allgemeinen Giftwirkung liegt deshalb hier wohl kein Grund vor.

Die Injektionen größerer Typsinmengen wurden selbstverständlich nur mit den Präparaten vorgenommen, welche von Ammoniumsulfat frei waren, speziell mit dem Pankreatin Rhenania.

Nach diesen Feststellungen war wohl die Tatsache als gesichert anzusehen, daß Einspritzungen von Trypsin-Präparaten regelmäßig lokale Blutungen und Nekrosen hervorrufen. Es entstand aber weiter die Frage, ob hier echte Verdauungswirkungen vorlagen oder nicht. Sie war offenbar nur zu entscheiden, wenn entweder der Nachweis gelang, daß die Nekrosen und Blutungen tatsächlich regelmäßige Vorläufer der Verdauung, d. h. der Auflösung lebenden Gewebes darstellten, oder aber, wenn es möglich war, die nekrotisierende Wirkung der sogenannten Trypsine von der eigentlich tryptischen zu trennen. Im ersten Falle wäre ein vorläufiger Anhalt dafür gewonnen, daß die Nekrose tatsächlich eine Trypsinwirkung sein könnte, im zweiten wäre sie auf Nebenwirkungen der Präparate zu beziehen gewesen, deren Ursprung noch unbekannt war.

Damit wurde also das Experiment nötig, das Gewebe eines lebenden Tieres zu verdauen. Matthes setzte, wie bereits gesagt, zu diesem Zweck Frösche bei 25° in Trockenpankreasinfuse. Diese Versuchsanordnung ist zwar insofern praktisch, als Frösche in so temperierten Flüssigkeiten längere Zeit lebend sitzen können. Indes erzielte ich auch mit den Handelspräparaten, und zwar konzentrierten Lösungen, hierbei keine Resultate, auch nicht am frisch getöteten Tier. Ich beschloß deshalb, eine höhere Temperatur zu wählen, bei der eine kräftigere Fermentwirkung zu erwarten war, und zwar 37—38° C. Dann war es natürlich nötig, nur einen kleinen Teil des Froschkörpers in die Verdauungsflüssigkeit zu bringen.

Die Anordnung des Versuches selber soll weiterhin genauer beschrieben werden. Hier seien lediglich die mit den Handelspräparaten erzielten Erfolge geschildert. Zu diesem Zweck muß ich allerdings von der bisher durchgeführten Darstellung, bei welcher die Versuche retrospektiv geordnet sind, absehen, und die Resultate so geben,

wie sie die zufällige Wahl der Reihenfolge der Präparate tatsächlich lieferte.

Ich benutzte zunächst die „Trypsine" Grübler, Kahlbaum und Merk und hing in eine 5—10 prozentige Lösung mit 0,4 pro Mille Sodagehalt bei 38° das lebende Froschbein. Die Verdauungslösung wurde dabei etwa fünfstündlich gewechselt. Es zeigten sich nun nach etwa 7 Stunden an dem Verdauungsobjekt allerdings Ödem, Hyperämie und Blutungen, endlich auch, wie die mikroskopische Betrachtung der Schwimmhaut lehrte, Stase, dagegen keine eigentliche Verdauung. Dabei starben die Frösche, deren Hinterpfote in Trypsin Grübler und Kahlbaum gehängt wurde, regelmäßig. Die mit dem Merkschen Präparat behandelten Tiere blieben dagegen leben: nachträgliche Nekrose des Gewebes zeigte sich bei diesen, trotz Aufhebung der Zirkulation, nicht,

Wurden die Verdauungslösungen inaktiviert, so blieben alle Veränderungen am Froschbein aus. Die Tiere, bei denen Trypsin Grübler und Kahlbaum gebraucht wurde, starben jedoch ebenso rasch, wie in den wirksamen Lösungen, offenbar infolge der Resorption von Ammoniumsulfat.

Damit schien ich bei demselben Resultat angelangt, wie Matthes, zumal folgende Versuche einwandfrei eine besondere Resistenz lebenden Gewebes zu beweisen geeignet waren:

Während frisch abgeschnittene und deshalb wohl überlebende Froschbeine von den Verdauungslösungen nicht angegriffen wurden, wurden sie prompt aufgelöst, wenn sie vorher relativ kurze Zeit, etwa $^1/_2$ Stunde, in einem Pepsinsalzsäuregemisch von 1 prozentigem Pepsin und 0,36 Proz. Salzsäure im Brutschrank vorverdaut wurden. Es genügte sogar etwas längere Salzsäurebehandlung allein oder Einhängen in verdünnte Essigsäure. Dabei brauchten makroskopisch Veränderungen an den Froschbeinen nicht deutlich zu sein. Endlich wurden auch faulende oder stärker erhitzte Froschbeine verdaut.

Diese Resultate sprachen denn doch entschieden für eine hohe, wenn nicht absolute Widerstandskraft überlebenden, chemisch unveränderten Gewebes gegenüber Trypsin, ganz im Sinne von Matthes.

Endlich wurde jedoch das Resultat ein positives, als das Pankreatin Rhenania benutzt wurde. Es verdaute in 5 prozentiger Aufschwemmung und sonst unter den bei den früheren Verdauungsversuchen geschilderten Bedingungen in etwa 12 Stunden die Hinterpfote von Fröschen, und zwar so weit, daß nur Knochen, Bänder und Sehnen übrigblieben. Die Tiere überlebten den Eingriff ge-

wöhnlich um 12—16 Stunden, gelegentlich auch über 24 Stunden, dann starben sie.

War es damit auch tatsächlich gelungen, ein lebendes Froschbein tryptisch zu verdauen, so war natürlich der Beweis, daß hier Trypsinwirkung allein vorlag, noch nicht erbracht. Der nächstliegende Einwand gegen den Versuch war wohl der, daß er mit einem Präparat vorgenommen wurde, dessen Herstellungsweise unbekannt war. Dadurch allein schon waren unkontrollierbare Fehlerquellen möglich. Es war deshalb nötig, ein eigenes Präparat herzustellen nnd damit die Versuche zu wiederholen.

Bevor deren Resultate im nächsten Abschnitt beschrieben werden, sei kurz noch ein Experiment zur Klärung der Tatsache angeführt, daß das Pankreatin Rhenania sich den mit Ammoniumsulfat verunreinigten Trypsinen so sehr überlegen zeigte.

Als ich nämlich, um einen zahlenmäßigen Anhalt für die Differenz der tryptischen Kraft zwischen dem Pankreatin Rhenania und speziell dem Trypsin Grübler zu gewinnen, beide in der üblichen Weise mit der Methode nach Groß untersuchte, zeigte sich die Verdauungswirkung der Präparate bei wiederholter Prüfung fast genau gleich. An sich ist also das Trypsin Grübler ebenso tryptisch wirksam, als das Pankreatin Rhenania, aber eben nur in den großen Verdünnungen, die bei der Großschen Methode in Frage kommen.

Bei Anwendung starker Lösungen dagegen macht sich offenbar eine bedeutende Hemmung bemerkbar, die, wie folgender Versuch zeigt, eben durch das Ammoniumsulfat geliefert wird. Wäscht man nämlich aus dem Trypsin Grübler in der bereits geschilderten Weise das Salz heraus, so verdaut das Präparat jetzt ebenso das Froschbein, wie das Pankreatin Rhenania. Hoch konzentrierte Lösungen des Grüblerschen Trypsins stellen eben auch starke Salzlösungen dar. In solchen ist naturgemäß eine Hemmung möglich, die bei schwachen Lösungen mit geringem Ammoniumsulfatgehalt nicht zustande kommt.

Versuche mit eigenen Präparaten.

Der Weg zur Gewinnung eines Trypsinpräparates aus dem Pankreas war durch die bisherigen Versuche bereits vorgezeichnet.

Die Herstellung des Trockenpankreas zeigte, daß das Liegenlassen der Drüse an der Luft, d. h. also Autolyse und bakterielle Zersetzung, was übrigens längst bekannt ist, tryptisch wirksame Infuse liefert. Es war nur zu entscheiden, welcher Faktor hierbei der wesentlichste ist, die Autolyse oder die Fäulnis, um so mehr, als die letzte durch Bildung toxischer Substanzen störende Nebenwirkungen verursachen

konnte. Ferner erforderte die Herstellung biologisch möglichst reiner Präparate die Vermeidung bleibender Verunreinigung:

Diesen nächstliegenden Forderungen wurde durch folgende Herstellungsweise der Präparate genügt:

Auf dem Schlachthof wurde Pankreas von Schweinen oder Rindern, unmittelbar nach der Entnahme aus dem eben getöteten Tier, möglichst schnell in einer vorher sorgfältig gereinigten Fleischhackmaschine zerkleinert und sofort in destilliertes, mit reichlichem Toluol versetztes Wasser eingetragen und kräftig verrührt. Das Toluol bildete hierbei eine geschlossene Schicht über dem Drüsenbrei. Als Behälter diente ein Glasgefäß mit eingeschliffenem Deckel.

So wurde die Masse bei Zimmertemperatur tage- und selbst wochenlang der Autolyse überlassen. Dabei sammelte sich unter dem Drüsenbrei eine rotbraune, trübe Flüssigkeit an, die abgesogen wurde. Ersetzte man sie durch destilliertes Wasser, so konnte nach einiger Zeit die Prozedur wiederholt werden, und zwar öfter hintereinander, selbst noch nach einer Autolyse von 4 Wochen und mehr.

Dieses Autolysat wurde dann zentrifugiert, um es von der Beimengung von Gewebsfragmenten zu säubern, und auf etwa 35—40 Proz. Alkohol gebracht. Der dabei entstehende Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Nunmehr wurde in dem Filtrat durch Alkoholzusatz bis zu 60—80 Proz. weiter gefällt, die Fällung abfiltriert und auf dem Filter mit Alkohol gewaschen. Endlich wurde sie in Alkohol eingetragen, der mehrfach gewechselt wurde, und abschließend wieder mit Äther extrahiert.

Beim Trocknen ergibt sich hierbei eine weißgelbe, bröcklige, geruchlose Masse, die sich gut zu Pulver verreiben läßt.

Um die Versuche mit möglichst sterilen Lösungen anstellen zu können, wurde bei einer Reihe von Versuchen das Trypsinpräparat in Äther aufbewahrt und jeweilig unmittelbar vor dem Experiment die erforderliche Menge entnommen. Außerdem wurde für eine Reihe von Versuchen eine größere Quantität des Präparates auf einmal angefertigt, um eine möglichst gleichmäßig wirksame Substanz zu erhalten.

Das Präparat löst sich prompt in Wasser. Man kann davon mit Zuhilfenahme von Verreiben leicht Lösungen bis zu 10 Proz. erzielen.

Das Präparat ist tryptisch kräftig wirksam. Zu den Versuchen wurde es vorzugsweise in einer Konzentration von 5 Proz. in gewöhnlichem Wasser oder in physiologischer Kochsalzlösung verwendet. Diese Konzentration genügt, um eine Fibrinflocke in fünf Minuten größtenteils, in weniger als zehn Minuten ganz zu verdauen.

Setzt man in eine hoch konzentrierte Lösung bei Zimmertemperatur einen Frosch und gebraucht, wie in den früheren Versuchen mit Handels-

präparaten, die Vorsicht, durch häufigeres Wechseln die Fäulnis zu verhüten, so bleiben die Tiere dauernd am Leben.

Die Beobachtung, daß dagegen Frösche in faulen Lösungen, je nach ihrer Größe, nach kürzerer oder längerer Zeit starben, führte weiter zu der Untersuchung, ob bei der geschilderten Herstellungsweise aus gefaultem Pankreas Giftstoffe in das fertige Präparat übergehen können. Es zeigte sich, daß dies in der Tat möglich ist, allerdings keineswegs konstant und nur in relativ sehr geringen Mengen. Es starben nämlich nur ganz kleine Frösche in konzentrierten Lösungen einer Reihe solcher Präparate. Die Giftwirkung wurde durch Kochen nicht zerstört. Hiernach erscheint die Vorsicht, die Drüsen bei der Präparation, wie oben angegeben ist, noch lebenswarm in Toluol einzutragen, mindestens wünschenswert.

Die Herstellung der Präparate verlief zwar im wesentlichen gleich, ob Pankreas vom Schwein oder Rind genommen wurde. Gewisse Unterschiede waren jedoch nicht zu verkennen.

Die Autolyse des Rinderpankreas vollzog sich augenscheinlich schneller und die Fermentausbeute war eine reichlichere, als beim Schweinepankreas. Vor allen Dingen aber löste sich das aus dem Rinderpankreas gewonnene Präparat fast restlos in Wasser, während bei dem aus Schweinepankreas hergestellten doch immerhin so viel unlösliche Bestandteile vorhanden waren, daß, besonders für intravenöse Injektionen, Filtration der Lösung notwendig war.

Allerdings wäre es illusorisch, für diese Differenzen einen zahlenmäßigen Anhalt gewinnen zu wollen.

Das Rinderpankreas stellt ein kompaktes, meist nicht sehr viel interstitielles Fettgewebe enthaltendes Organ dar, während die Drüse des Schweines vielfältige Lappenbildung aufweist und reichlich von Fettgewebe durchwachsen ist. Von gleichem Gewicht des Pankreas beider Tierarten also auf die gleiche Menge von Parenchym schließen zu wollen, geht nicht an.

Vor allem glaube ich aber, daß der funktionelle Zustand des Pankreas bei der Schlachtung für die Erklärung der Differenzen wichtig ist. Ich erfuhr, daß die Rinder am Schlachttage noch gefüttert werden, die Schweine dagegen nicht. Die Drüsen der Rinder waren deshalb bei der Entnahme funktionell tätig und dadurch auch wohl fermentreicher, als die der Schweine, deren Pankreas sich im Ruhestande befinden mußte. Schon das Aussehen der Drüse sprach hierfür. Das Pankreas der Rinder war durchweg braunrot, relativ blutreich, während das der Schweine blaßgelb war, oft so sehr, daß

eine Trennung von dem umliegenden Fettgewebe einige Aufmerksamkeit erforderte.

Endlich noch der Grund für die fraktionierte Alkoholfällung der Autolysate: Während das Trypsin Grübler und Kahlbaum sich so gut wie vollständig im Wasser lösen, bleibt beim Merkschen Präparat und beim Pankreatin Rhenania ein bedeutender, nicht löslicher Rückstand, der vor dem Gebrauch noch entfernt werden muß. Es ist wohl anzunehmen, daß dieser Ballast an unlöslichem Eiweiß bei den beiden ersten Präparaten durch eine erste Fällung beseitigt wird. Dasselbe erzielte ich durch die erwähnte Fällung bei etwa 40 Proz. Alkohol des Autolysates. Selbstverständlich ist es, daß mit diesem Verfahren das Präparat nicht etwa ganz eiweißfrei gemacht wird.

Mit diesen Präparaten wurden die mit dem Pankreatin Rhenania begonnenen Versuche am lebenden Froschbein fortgesetzt. Anordnung und Verlauf derselben waren im einzelnen folgende:

Es wurde Fröschen beiderseits dicht neben dem Kreuzbein der Hüftnerv durchschnitten, um die Fesselung zu erleichtern und eine Abschnürung der Hinterbeine hierbei ganz vermeiden zu können. In jedem Falle wurde dann mit schwacher mikroskopischer Vergrößerung an den Schwimmhäuten festgestellt, daß keine Gefäßverletzung bei der Operation gesetzt wurde und die Zirkulation intakt war. Noch einfacher erwies es sich, die Tiere durch vorsichtig fortgesetzte Kurarisierung so weit zu lähmen, daß zwar willkürliche Bewegungen aufhörten, dagegen die Atmung erhalten blieb. Von einer derartigen Prozedur erholten sich die Tiere fast regelmäßig und der Blutkreislauf blieb hierbei stets intakt.

Die so vorbereiteten Tiere wurden auf ein mit Watte gepolstertes Holzkreuz gelegt und mit ganz lockeren Touren einer Mullbinde befestigt, die über Kopf, Vorderbeine und Leib gingen. Die Hinterbeine blieben vollständig frei und hingen seitlich vom Kreuz herab. Dabei ist es nötig, Watte und Binde mit Wasser zu befeuchten, sonst trocknet die Haut der Tiere aus und sie sterben. Am zweckmäßigsten ist es, sie fortwährend in der Weise zu berieseln, daß man über ihnen ein Gefäß mit Wasser anbringt, in das ein Mullstreifen eintaucht, der auf den Frosch herabhängt. Hierbei saugt der Mullstreifen fortwährend aus dem Gefäß Wasser ab, welches das Tier dauernd feucht erhält und kühlt.

Nachdem der auf dem Kreuz befestigte Frosch nochmals auf das normale Verhalten der Zirkulation geprüft war, wurde eine seiner Hinterpfoten in ein etwa 50 ccm der Verdauungslösung haltendes Glasgefäßchen gehängt, das sich in einem konstant auf 37—38° C. gehaltenen Wasserbad befand. Hierbei war das Glasgefäß am Rande des Wasserbades so festgeklemmt, daß nur die Hinterpfote des Frosches über ihn hinweg hing, um in die Verdauungslösung einzutauchen. Der übrige Körper befand sich neben dem Wasserbade, war also möglichst vor Überwärmung geschützt. Dabei wurde darauf geachtet, daß nicht etwa die Pfote einem Druck an den Gefäßrändern ausgesetzt war. Sie hing frei herab.

Wie bereits gesagt, wurde bei diesem Versuch durchweg eine 5prozentige Trypsinlösung in Wasser benutzt, mit 0,4 Proz. Sodagehalt. Sie wurde nach 5 bis 6 Stunden gewechselt. Im Verlaufe des Versuches zeigten sich an der Froschpfote folgende Erscheinungen: Nach etwa 4 bis 5 Stunden bildete sich ein Ödem und eine Hyperämie des Beines aus. Bei mikroskopischer Betrachtung der Schwimmhaut sah man jetzt — als Vergleichsobjekt diente die andere Pfote — die Gefäße bis in die feinsten Verästelungen hinein stark erweitert und den Blutstrom beschleunigt. Etwas später begann aber in einigen Gefäßchen das Blut langsamer zu fließen, um endlich stille zu stehen. Dabei war in den benachbarten Kapillaren die Zirkulation meist noch nicht merklich geändert. Nach etwa 5 bis 6 Stunden Versuchsdauer traten dann unter allmählichem Fortschreiten der Stase Blutungen auf, die zunächst nur mikroskopisch, bald aber auch makroskopisch zu sehen waren. Endlich folgte überall kompletter Stillstand des Kreislaufes und derartig starke Hämorrhagien, daß das Gewebe mit Blutkörperchen förmlich vollgestopft erschien. Bis dahin waren aber eigentliche Erscheinungen der Gewebsauflösung weder mikroskopisch noch makroskopisch vorhanden. Als bequemer Maßstab hierfür diente das mikroskopische Verhalten der Pigmentzellen der Froschhaut. Sie blieben noch in Zahl und Form erhalten.

Erst nach 7 Stunden und mehr begann die eigentliche Verdauung. Die Pigmentzellen verschwanden. Die Dicke der Schwimmhaut, welche man bei verschiedener Einstellung der Mikrometerschraube ganz gut schätzen kann, nahm ab. Makroskopisch wurde die Pfote farbloser. Endlich bildete die Schwimmhaut nur noch ein dünnes, weißliches, am freien Rande aufgefasertes Blatt, das beim Anspannen sofort einriß. Zugleich schwammen in der der Pfote anhängenden Flüssigkeit zahlreiche, gut erhaltene rote Blutkörperchen. Im weiteren Verlauf verschwanden die Schwimmhäute ganz, Sehnen und Knochen lagen wie frei präpariert, höher am Bein herauf trat die Muskulatur zutage. Endlich war nach kaum 10 Stunden die Pfote soweit verdaut, daß von den Zehen nur noch kurze Stümpfe überblieben. Dann wurde der Versuch abgebrochen.

In der Regel überlebten die Frösche, denen der Hüftnerv durchschnitten war, diese Prozedur um 12 bis 16 Stunden. Einzelne Tiere lebten noch länger, bis zu zwei Tagen. Dann starben sie alle. Die kurarisierten Frösche überstanden das Experiment nur kürzere Zeit, höchstens zehn Stunden, nach anfänglicher Erholung, die oft schon während des Experimentes eintrat. Diese Versuche wurden oft wiederholt, und zwar stets mit demselben Resultat.

Wurden die Tiere dagegen in Lösungen gebracht, die inaktiviert waren, so blieben sie am Leben und ihre eingetauchte Pfote makroskopisch wie mikroskopisch unverändert.

Diese Versuche wurden weiter noch folgendermaßen modifiziert: Um dem Einwand einer Wärmeschädigung der Froschhaut zu begegnen, setzte ich die Temperatur des Wasserbades bis auf 31 ° C. herab. Dadurch wurde die Dauer der Verdauung etwas verlängert, ihr Verlauf blieb sonst der gleiche.

Ferner wäre denkbar, daß der Sodagehalt der Lösungen eine Schädigung des Froschepithels bedingt, die zwar nicht makroskopisch festzustellen ist, jedoch genügen könnte, um dem Trypsin den Weg zu bahnen, ähnlich wie die Salzsäure dem Pepsin. Deshalb ließ ich die Soda in der Verdauungslösung ganz fort. Auch dann wurde das Froschbein verdaut.

Nebenbei sei bemerkt, daß ein frischabgeschnittenes Froschbein nicht etwa merklich schneller angegriffen wird. Es verhält sich mutatis mutandis nicht anders, als das eines lebenden Tieres.

Zu diesen Versuchen am Frosch wurden noch einige an Warmblütern hinzugefügt, und zwar an Mäusen und Ratten, Die Experimente wurden folgendermaßen vorgenommen:

Als Behälter für die Tiere dienten zylindrische Metallgefäße, die auf der einen Seite mit einem vielfach durchlöcherten Deckel geschlossen werden konnten. Auf der anderen Seite trug der Käfig einen konischen Aufsatz, auf dessen Höhe sich ein rundes Loch befand mit polierten Rändern, das groß genug war, um einen Ratten- oder Mäuseschwanz bequem hindurchführen zu können.

Zum Versuch wurde der Käfig senkrecht gestellt, so das die Öffnung für den Schwanz der Tiere genau nach unten sah. Dann wurden die Tiere hineingeschoben und der Schwanz durch das Loch hindurchgeleitet, so daß er frei herabhing. Dann wurde er zur Verdauung in die Trypsinlösung gehängt.

Die Tiere können nun zwar in dem glattwandigen Gefäß nicht emporklettern, wohl aber können sie sich, falls sie Spielraum haben, so viel zusammenkrümmen, daß sie den Schwanz heben können. Das mußte selbstverständlich verhindert werden, wenn man diesen als Versuchsobjekt benutzen und dauernd in die Trypsinlösung hängen wollte.

Es war also notwendig, die Weite des zylindrischen Behälters nach der Größe der einzelnen Tiere beliebig wechseln zu können. Das wurde durch Einschieberöhren erreicht, die fortlaufend in einander hineinpaßten. Mit Hilfe dieser Röhren konnte in jedem Falle leicht die richtige Weite des Käfigs getroffen werden, so daß die Tiere gezwungen waren, ruhig zn sitzen, ohne daß sie irgendwie gefesselt werden mußten. Ihre Zirkulation litt also bei der Versuchsanordnung sicher keinen Schaden.

Es war von vornherein zu erwarten, daß der Schwanz der Mäuse und Ratten dem Trypsin einen bedeutenden Widerstand entgegensetzen würde. Er besitzt ja eine besonders derbe Epidermis. Die Versuche dauerten in der Tat auch bis zum positiven Resultat viel länger, als die an Fröschen, und zwar an Mäusen ungefähr 16 Stunden, an der Ratte 2 1/2 Tag. Dabei muß man die Vorsicht gebrauchen, die Mäuse 1—2 mal auf einige Zeit aus dem Käfig herauszunehmen. Wenigstens starben sie uns sonst, bevor das Experiment abgeschlossen war.

Die Anordnung der Experimente war genau dieselbe, welche bereits bei den Froschversuchen geschildert wurde. Benutzt wurde 5-prozentige Lösung der eigenen Präparate mit einem Sodagehalt von 1—2 pro Mille. Die Temperatur des Wasserbades betrug 37—38°. Die Schwänze wurden in etwa 3—4 cm Länge hineingetaucht.

An diesen Versuchsobjekten war der Verdauungsprozeß selbstverständlich nur makroskopisch zu verfolgen. Prinzipiell stimmte er mit dem überein, was bereits am Froschbein beobachtet werden konnte. Es stellten sich zuerst Ödem und Hyperämie ein, dann erfolgten Blutungen. Erst wenn diese Erscheinungen bereits Stunden bestanden hatten, konnte man eigentliche Gewebsauflösung feststellen. Es bildeten sich flache Erosionen der Epidermis, aus denen es stark blutete. Die Erosionen konfluierten, so daß der Schwanz wie abgehäutet aussah. Endlich traten die Knochen zum Vorschein. Soweit gelang wenigstens die Verdauung an Mäuseschwänzen. Der Rattenschwanz konnte während der angegebenen Versuchsdauer nur so weit aufgelöst werden, daß größere Defekte der Oberhaut entstanden.

Die Tiere überstanden den Versuch nicht nur, sondern blieben dauernd am Leben. Die Schwanzstümpfe fielen, soweit sie in die Verdauungslösung eingetaucht worden waren und nicht aufgelöst waren, der Mumifikation anheim. Sie wurden abgestoßen, worauf Heilung erfolgte.

Zu allen Versuchen wurden Kontrollversuche mit inaktivierten Lösungen ausgeführt. Dabei zeigten die Schwänze keinerlei Veränderung, auch wenn sie noch länger in der Flüssigkeit hingen, als es eigentlich die Kontrolle erforderte.

Es gelang also, zweifellose Verdauung lebenden Gewebes zu erreichen unter Vermeidung, wie ich glaube, aller dabei möglichen Versuchsfehler, die in einer Schädigung der Vitalität der Versuchsobjekte bestehen konnten. Dagegen konnte die Frage als noch nicht entschieden gelten, ob alle Erscheinungen, welche sich am

lebenden Gewebe abspielten, wirklich Trypsinwirkungen darstellten. Besonders galt das für die Nekrotisierung des Gewebes, weil sie zeitlich ganz bedeutend von der eigentlichen Verdauung getrennt war. Es blieb also zu zeigen, ob sie tatsächlich eine Trypsinwirkung war oder nicht.

Als Begründung hierzu braucht ja wohl kaum näher ausgeführt zu werden, daß die benutzten Präparate nicht etwa reines Trypsin darstellten, sie waren vielmehr sicher ein Gemisch der verschiedensten Substanzen. Die Auffassung blieb also immer möglich, daß irgendein anderer Körper, als das Trypsin, die nekrotisierende Wirkung ausübte, so daß die Verdauung lediglich einen sekundären Prozeß bildete.

Eine Entscheidung der Frage war offenbar auch dadurch nicht zu erreichen, daß man etwa die Präparate auf die sonst bekannten wirksamen Bestandteile des Pankreassekretes untersuchte und per exclusionem auf das Trypsin als die wirksame Substanz schloß. Diese konnte ja einen bisher unbekannten Stoff darstellen.

Immerhin habe ich eigene Präparate auf die Anwesenheit von Lipase, Diastase und Hämolysinen geprüft. Da die Ergebnisse aber keine entscheidende Bedeutung besitzen, will ich sie nur kurz anführen, ohne auf die Untersuchungen, die nach den üblichen Methoden vorgenommen wurden, im einzelnen einzugehen.

Es gelang nicht, eine lipolytische Wirkung der Präparate festzustellen, die diastatische war sehr gering. Dagegen zeigte sich, insbesondere in den Präparaten aus Rinderpankreas, viel schwächer in denen aus Schweinepankreas, ein hämolytisches Vermögen. Es handelte sich hierbei sicher nicht etwa um eine Verdauung der Erythrozyten, sondern um die Wirksamkeit eines echten, komplexen Hämolysins. In einer 5prozentigen Lösung in physiologischer Kochsalzlösung blieben nämlich Blutkörperchen, die durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung vom Serum befreit waren, bei 37° im Brutschrank intakt. Sie wurden dagegen gelöst; sobald frisches Blutserum eines beliebigen Tieres als Komplement zugefügt wurde. Ich kann also hierbei die Untersuchungsresultate von Matthes (10) bestätigen, daß Trypsin an sich nicht fähig ist, Erythrozyten anzugreifen.

Hiernach ist es wohl ausgeschlossen, der Lipase und Diastase bei unseren Versuchen eine Bedeutung beizumessen. Experimente mit genuinem Pankreassaft, die später noch zu berichten sind, beweisen übrigens das gleiche.

Aber auch die Hämolysinwirkung wird man kaum als genügende Erklärung anführen können, wenn man die Versuche in vitro mit den

Tierexperimenten vergleicht. Wurden z. B. 2 ccm einer 5 prozentigen Trypsinlösung mit Serum aktiviert — die Mengen des Trypsins und des Serums wurden übrigens in der mannigfaltigsten Weise gegen einander variiert, ohne daß etwa die Hämolysinwirkung dadurch wesentlich beeinflußt wurde — und dazu ein Tropfen einer 50prozentigen Aufschwemmung von Erythozyten in physiologischer Kochsalzlösung gesetzt, so dauerte es stundenlang, ehe bei 37° im Brutschrank die Hämolyse erfolgte.

Spritzte man dagegen 0,5 bis 1 ccm derselben Lösung in ein Kaninchenohr, das hierzu ein geeignetes Objekt ist, weil es durchscheinend ist und alle Veränderungen leicht verfolgen läßt, so traten gewöhnlich schon innerhalb der ersten 10 Minuten Ödem, Hyperämie und Blutungen ein. Nach 15 Minuten war die Haut der Injektionsstelle vollständig matschig erweicht. Sie ließ sich abwischen, und darunter kam das durchblutete Unterhautgewebe zum Vorschein. Das Ödem kroch weiter fort, und es erfolgte eine mehr oder weniger ausgedehnte Nekrose des Ohres. Dabei waren die Erythrozyten, welche aus den Blutungen stammten, intakt. Diese stürmischen Erscheinungen können nach allem wohl nicht auf das geschilderte Hämolysin bezogen werden.

Bevor aber endgültig der Versuch aufgegeben wurde, die nekrotisierende Wirkung der Trypsinpräparate als Trypsinwirkung zu erweisen, versuchte ich noch, beide zu trennen.

Zu diesem Zweck erhitzte ich die Trypsinpräparate. Dabei verschwand aber die tryptische Wirkung zugleich mit der nekrotisierenden. Auch Dialyse, Adsorption des Trypsins an Fibrin und gekochtes Eiereiweiß erwiesen sich zu dieser Trennung als ungeeignet. Stets war da, wo proteolytisches Vermögen in vitro nachzuweisen blieb, auch nekrotisierendes im Tierexperiment vorhanden und umgekehrt. Die Frage, ob alle Erscheinungen am lebenden Gewebe bei Trypsininjektionen auch Trypsinwirkungen darstellen, war hiernach also mit den Trypsinpräparaten nicht zu entscheiden.

Dagegen stellte ich noch mit ihnen Versuche darüber an, ob tatsächlich eine allgemeine, von der proteolytischen unabhängige Giftwirkung des Trypsins resp. tryptisch wirkender Substanzen vorhanden ist.

Von Bergmann (9) und Gulecke (11) sprachen, wie bereits gesagt, die Ansicht aus, das Trypsinpräparate, Pankreasgewebe und Pankreassekret eine solche Giftwirkung enthalten. Sie schreiben sie allerdings nicht dem Trypsin an sich zu, sondern einer andern, begleitenden, unbekannten Substanz. Wo und wie diese angreift, lassen sie allerdings unentschieden.

Die Gründe, welche von Bergmann und Gulecke für ihre Ansichten ins Feld führen, sind folgende:

Daß der Tod bei Pankreasnekrose durch das Pankreassekret bedingt wird, beweist, daß die sekretreiche Drüse des gefütterten Versuchstieres giftiger wirkt, als die sekretarme im Hungerzustand. Injiziert man nämlich unter sonst gleichen Versuchsbedingungen steriles Olivenöl in den Ductus Wirsungianus und unterbindet ihn hiernach, so gehen Hunde, die vorher gefressen haben, zugrunde unter Ausbildung einer starken Pankreasnekrose. Hungert das Tier, so stirbt es nicht, Es kommt nur zu einer leichteren Erkrankung und zu chronischer Pankreatitis.

Ferner wirkt Pankreasgewebe an sich giftig, und zwar durch sterile Autolyse vorbehandeltes stärker als frisches, in welchem das Gift offenbar noch an die unversehrte Zelle gebunden ist. Bringt man das Pankreas eines Hundes unter aseptischen Kautelen in die Bauchhöhle eines etwa gleichgroßen anderen Hundes, so stirbt dieser regelmäßig nach kurzer Frist. Dabei finden sich in seinem Bauchraum Fettgewebsnekrosen, blutiges Exsudat und Hämorrhagien im Peritoneum.

Ähnlich ist der Erfolg, wenn der Ductus Wirsungianus so durchtrennt wird, daß Pankreassekret in die freie Bauchhöhle ausfließen kann.

Gegen solche tötlichen Eingriffe ließen sich Hunde nun durch mehrfache Vorbehandlung mit Trypsininjektionen derart schützen, daß sie zwar lokale Veränderungen zeigten, nicht aber das schwere, sonst regelmäßig zum Exitus führende Vergiftungsbild. Speziell wählten von Bergmann und Gulecke die durch Injektion von Olivenöl in den Pankreasgang erzeugte Pankreasnekrose und die Implantation von Hundepankreas in die Bauchhöhle als Testoperationen für ihre Immunisierungsversuche. Diese Immunisierung konnte ferner nicht nur durch Injektion aktiver Trypsinlösungen erzielt werden, sie gelang auch, wenn die Lösung bei 70° inaktiviert oder sogar 3 Minuten lang auf 100° C erhitzt worden war, ihre proteolytische Wirkung also sicher zerstört war. Hiernach nahmen von Bergmann und Gulecke an, daß echte Trypsinwirkung und tödliche Giftwirkung der Trypsinpräparate im Tierexperiment nicht beide auf das Trypsin zu beziehen wären.

Gegen ihre Folgerungen führte Hess eine Reihe von Einwänden in das Feld, die man wohl im wesentlichen dahin zusammenfassen kann, daß die gewählten Testoperationen nicht etwa der Injektion einer quantitativ genau bestimmten, in ihren Wirkungen auf das

Versuchsobjekt bekannten Menge von Trypsin resp. eines Trypsinpräparates gleichgesetzt werden dürfen. Es werden mit den Testoperationen Erkrankungen geschaffen, welche nicht stets gleich verlaufen, ja nicht einmal immer tödlich endigen brauchen. Ist aber die Menge des hypothetischen Giftes im Experiment nicht genau benannt, so fehlt auch ein bestimmter Maßstab für die Beurteilung des dagegen gerichteten immunisatorischen Schutzes.

Ich glaube, daß man den Einwänden von Heß die Berechtigung nicht absprechen kann, wenn man auch andererseits zugestehen muß, daß die Versuchsprotokolle von v. Bergmann und Gulecke immerhin eine auffallende Differenz im Verhalten der immunisierten Tiere gegenüber den nicht behandelten zeigen. Für so sicher, wie beide Untersucher meinen, möchten auch wir deshalb die Existenz der fraglichen allgemeinen Giftwirkung des Pankreasgewebes und -sekretes aus ihren Untersuchungen noch nicht als bewiesen annehmen.

Die Versuche, welche wir machten, um einen Anhalt für eine allgemeine Giftwirkung unserer Trypsinpräparate zu bekommen, gipfelten in folgenden Erwägungen: Wäre es möglich, die Präparate in den Organismus so einzuführen, daß die bei subkutaner und intraperitonealer Injektion eintretenden lokalen Erscheinungen vermieden oder doch wenigstens bedeutend herabgesetzt und verzögert werden, während eine schwere Intoxikation gelänge, so wäre wohl damit ein Beweis für eine allgemeine Giftwirkung zu erbringen. Dieser Erfolg war wohl am ehesten bei intravenöser Injektion von Trypsinlösungen zu erwarten, bei welcher durch das Blut sofort eine bedeutende Verdünnung eintreten mußte.

Bevor die Resultate dieser Injektionen mitgeteilt werden sollen, sei kurz noch einmal darauf hingewiesen, daß unsere bisherigen Experimente einen bestimmten Anhalt für eine allgemeine Giftwirkung von Trypsinpräparaten nicht liefern können. Daß bei subkutaner Injektion an Versuchstieren zuerst die charakteristischen Ödeme und Blutungen auftraten, ist bereits erwähnt, auch daß diese für den eintretenden Tod eine genügende Erklärung abzugeben schienen. Bei den Verdauungsversuchen am lebenden Froschbein starben nun allerdings die Tiere, welche mit aktiven Lösungen behandelt waren, regelmäßig im Laufe der ersten zwei Tage nach dem Versuch, während die Kontrolltiere am Leben blieben. Indessen imponierte auch hier die Verdauung des Beines, welche eine immerhin große Wunde setzte mit starker nachfolgender Schwellung des Beines, als ein schwerer Eingriff, der wohl den tötlichen Ausgang dieser Experimente erklären konnte. Hinzugefügt mag noch werden, daß die Versuche in Winter-

monaten vorgenommen wurden, und deshalb nur Frösche zur Verfügung standen, welche an sich stark abgemagert und wenig resistent waren.

In einigen Froschversuchen habe ich noch unternommen, die Trypsinwirkung bei subkutaner Injektion dadurch auszuschalten, daß ich die Tiere unmittelbar danach auf Eis legte. Injiziert wurde 1 ccm bis 2 ccm einer 5 prozentigen Trypsinlösung unter die Rückenhaut. Die Tiere starben nach einer $^1/_2$ bis 1 Stunde. Aber auch bei dieser Anordnung des Experimentes kam es zu Ödem und Blutungen der Injektionsstelle.

Die intravenösen Injektionen mit den eigenen Trypsinpräparaten wurden am Kaninchen angestellt. Die Tiere wogen 2500—3000 g. Angewendet wurden fast ausschließlich 10 prozentige Lösungen in physiologischer Kochsalzlösung. Der Einspritzung wurde stets Filtration der Injektionsflüssigkeit vorangeschickt.

Anfangs versuchte ich, die Trypsinlösung mit einer Spritze in eine Ohrvene, also ein kleineres Gefäß, zu injizieren. Es gelang aber nur ausnahmsweise, Mengen bis zu 10 ccm einzubringen. Meist bildete sich vorher, offenbar durch Schädigung des Gefäßes, ein Hämatom und Ödem der Injektionsstelle, denen später Nekrose folgte. Dadurch wurde die Einspritzung unmöglich.

Diese Störung blieb aus, wenn man zur Injektion die Jugularis externa wählte und die Flüssigkeit unter geringem Druck langsam aus einer Burette einfließen ließ, die durch einen Schlauch mit der in der Vene eingebundenen Glaskanüle in Verbindung stand. Beim Eingriff befanden sich die Kaninchen in leichter Äthernarkose. Das Resultat der Injektion war, wenn etwa 10 bis 15 ccm der Trypsinlösung in höchstens 10 Minuten eingeflossen waren, folgendes: Die Tiere bekamen plötzlich eine starke Dyspnoe. Sie warfen sich hin und her, schrieen laut auf. Dann erfolgte unter keuchender Atmung Auswurf schaumigen Blutes aus Maul und Nase, klonische Krämpfe und gleich darauf der Exitus. Alle diese Erscheinungen spielten sich im Laufe von 2—3 Minuten ab.

Wurde nach Atemstillstand der Thorax eröffnet, so schlug regelmäßig das Herz noch. Linker Vorhof und Ventrikel waren eng, die rechte Herzhälfte dagegen maximal mit Blut gefüllt. Außerdem fand sich Blut im Herzbeutel, Hämorrhagien im Myo- und Pericard.

Auch die untere und obere Hohlvene waren stark mit Blut gefüllt, besonders aber die Lungenarterien. Vom Hilus der Lungen aus konnte man sie als maximal gedehnt bis in ihre Verästelungen hinein verfolgen. Um sie herum lagerten sich streifenförmig mächtige Blutungen. Außerdem war das ganze Lungenparenchym mit kleineren Hämorrhagien diffus durchsetzt. Die Bronchien waren mit schaumigem Blut gefüllt, die Lungen selbst emphysematös gebläht. Pleura costalis und Zwerchfell an seiner oberen und unteren Fläche trugen ebenfalls Blutungen, wenn auch in viel geringerem Maße.

Diesen Veränderungen in der Brusthöhle gegenüber erwiesen sich die Bauchorgane relativ intakt. Auch hier sah man allerdings, besonders in der Leber, venöse Stauung und hin und wieder auf der Serosa der Därme, auf dem Psoas und in der Bauchmuskulatur streifen- und punktförmige Blutungen. Zahl und Größe derselben waren aber gering.

Der Tod erfolgte bei den Tieren offenbar durch die enormen Hämorrhagien in das Lungenparenchym hinein, welche den Kreislauf verlegten, die starke Stauung im rechten Herzen bedingten und zum Erstickungstode führten.

Bei diesem Symptomenkomplex nahm ich an, daß die Trypsinlösung zu schnell eingeflossen war und infolge mangelhafter Verdünnung durch das Blut die Schädigungen dort, wohin sie zunächst gelangte, nämlich im Herzen und in der Lunge, gesetzt hatte. Bei weiteren Experimenten gebrauchte ich deshalb die Vorsicht, die Lösung durch eine ganz enge Pravaznadel in die Vene einfließen zu lassen. Die Prozedur dauerte dann bedeutend länger, etwa 3/4 bis 1 Stunde.

In der Tat änderte sich dann das Verhalten der Versuchstiere. Sie bekamen ebenfalls nach Einströmen von 15—20 ccm der Injektionsflüssigkeit Dyspnoe, aber nicht entfernt so heftig, wie in den ersten Versuchen. Krämpfe waren nicht deutlich vorhanden. Der Tod trat langsam ein.

Bei der Autopsie erwies sich der Befund im wesentlichen mit dem in der ersten Versuchsreihe übereinstimmend, bei welcher die Trypsininjektionen schneller vorgenommen waren. Nur war die Verteilung der Blutungen eine andere. Allerdings waren sie auch im Pericard, im Myocard und in der Lunge reichlich vorhanden, aber doch viel wen:ger mächtig. Dafür waren die Hämorrhagien in dem Peritoneum parietale und viscerale, in der Bauchmuskulatur und besonders in der Leber bedeutend zahlreicher und größer geworden. In den Nieren fand sich auffallenderweise makroskopisch nur Stauung. Selbst in die Muskulatur der Extremitäten hinein waren hie und da kleinere Blutungen erfolgt.

Diese Änderung in der Verteilung der Hämorrhagien war offenbar von dem langsameren Einfließen der Trypsinlösung abhängig. Die Verdünnung wurde damit schon an der Injektionsstelle eine stärkere. Die Zirkulation wurde in den Lungen bis zum Exitus nicht so vollständig verlegt, und deshalb konnten auch größere Mengen der wirksamen Substanz in die Kreislaufperipherie gelangen und dort die geschilderten Blutungen setzen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden die Organe möglichst rasch bei der Autopsie zerkleinert und in 10 prozentiges Formalin eingetragen, um postmortale Veränderung zu verhindern.

Die mikroskopische Untersuchung ergab, allgemein gesagt, Hämorrhagien in die sonst normalen Gewebe hinein. Blutkörperchen, welche den Lungenblutungen entstammten, wurden im Ausstrich untersucht. Sie erwiesen sich intakt. Außerdem wurde Blut aus den größeren Gefäßen und dem Herzen gesammelt und zentrifugiert. Es lieferte klares Serum. Eine nachweisbare Hämolyse hatte also nicht stattgefunden.

Eine detaillierte Schilderung der Veränderungen der einzelnen Organe braucht wohl nicht geliefert zu werden. Nur der mikroskopische Befund der Herzmuskulatur sei etwas genauer geschildert, weil er wohl zweifellos die Natur der Blutungen erklärt.

Es fanden sich in der rechten Herzhöhle, im Gegensatz zur linken, bedeutende Defekte des Endocards. Diesen Defekten entsprechend war das anliegende Myocard eigentümlich gequollen. Es färbte sich bedeutend blasser, als die benachbarten, normalen Muskelpartien, und zwar nahm es das Eosin, d. h. also den sauren Farbstoff, viel intensiver an als die übrige Muskulatur; die Kernfärbung fehlte in den Bezirken. Hin und wieder sah man im Herzmuskel selber, und zwar um ein kleines, von Blutungen umgebenes Gefäß herum, eine analoge Veränderung des Herzmuskels.

Damit ist meines Erachtens der Beweis erbracht, daß wir es bei der intravenösen Injektion der Lösungen unserer Trypsinpräparate mit genau denselben Veränderungen zu tun haben, die sich auch bei subkutaner Einspritzung am Kaninchenrohr so schnell ausbildeten. Sie charakterisieren sich durch Hämorrhagien und durch Nekrose resp. schwere Schädigung des Gewebes. Dabei sind die Blutungen, wie der mikroskopische Herzbefund der Versuchstiere zeigt, wohl von einer vorhergehenden Läsion der Gefäßwand abhängig. Diese Läsion ist allerdings an sich schwer nachzuweisen.

Eine Reihe von Tieren wurden ferner mit nicht tötlichen Trypsindosen gespritzt. Sie blieben am Leben. Wurden nur einige ccm langsam eingelassen, so war an den Tieren keine merkliche Veränderung vorhanden. Näherte sich die Menge der Injektionsflüssigkeit der tötlichen Dosis, so bekamen sie eine mehr oder weniger ausgesprochene Dyspnoe, die jedoch nach ungefähr zwei Tagen verschwunden war.

Kontrollversuche mit inaktivierten Trypsinlösungen, bei denen bis zu 20 ccm injiziert wurden, verliefern stets ohne ersichtliche Störung im Befinden der Tiere.

Es gelang also auch bei intravenösen Trypsininjektionen nicht, eine allgemeine Giftwirkung in dem Sinne zu erzielen, daß etwa Veränderungen die Todesursache abgaben, welche von denen prinzipiell verschieden waren, die auch bei subkutaner Einspritzung sich einstellten.

Versuche mit genuinem Pankreassaft.

Auf eine Entscheidung der Frage, wie weit die Erscheinungen, welche bei Einwirkung tryptischer Substanzen, speziell der eigenen Trypsinpräparate, auf lebendes Gewebe sich einstellen, auch wirklich Trypsinwirkungen sind, wurde, wie bereits angeführt, verzichtet.

Der Grund dafür trifft allerdings an sich ebenfalls bei genuinem Pankreassaft zu, da auch dieser selbstverständlich das Trypsin in Verbindung mit einer großen Zahl anderer Stoffe enthält. Indes hoffte ich doch, der Differenzierung der Trypsinwirkung dadurch näher zu kommen, daß Parallelversuche mit inaktivem und aktivem Pankreassaft unternommen wurden. Nach dem Stand unseres heutigen Wissens sind es nur zwei Substanzen, welche durch Aktivierung in Tätigkeit gesetzt werden, nämlich das Trypsin und ein Hämolysin (22, 23). Nur diese beiden Stoffe könnten also für eine Differenz der Wirkung zwischen inaktivem und aktivem Pankreassaft veranwortlich gemacht werden. Da ferner gelegentlich der Untersuchungen mit eigenen Präparaten festgestellt wurde, welche Erscheinungen auch ohne Beihilfe eines Hämolysins zustande kommen, so war weiter zu erhoffen, die Trypsinwirkung ganz isolieren zu können.

Bei den Untersuchungen mit genuinem Pankreassaft wurde natürlich nicht so sehr Gewicht darauf gelegt, zu allen bisher angeführten Versuchen Parallelversuche zu liefern. Die Aufgabe beschränkte sich vielmehr darauf, zu beweisen, daß die der eigentlichen, doch zweifellos tryptischen Gewebsauflösung regelmäßig vorangehenden Erscheinungen, nämlich Ödem, Hyperämie, Blutungen und Gewebstod, tatsächlich auch Trypsinwirkungen darstellen.

Den Pankreassaft lieferte mir eine nach der Pawlowschen Methode beim Hunde angelegte Fistel. Die Versuchsreihen wurden folgendermaßen gebildet:

Es wurde zunächst eine hinreichende Menge Pankreassaft aus der Fistel gesammelt. An einer Probe wurde dann festgestellt, ob er verdaute oder nicht. Die Fistel ergab nun allerdings bei Einführung einer feinen Glasröhre einen nicht ganz inaktiven Saft, indessen war wenigstens das proteolytische Vermögen ein äußerst schwaches. Die Verdauung einer Fibrinflocke dauerte bei 37 ° C. regelmäßig eineinhalb bis zwei Stunden, ehe sie vollkommen war. Nunmehr wurde die Gesamtmenge des Saftes in zwei Teile geteilt. Die eine Hälfte wurde unter Zusatz von etwas Darmschleim aus dem Duodenum eines frisch getöteten Tieres für eine halbe Stunde im Brutschrank bei 37 ° C. gehalten. Dann war die Aktivierung eine derartig energische, daß eine Fibrinflocke in 6 bis 8 Minuten aufgelöst wurde. Brutschranktemperatur an sich vermag diese Aktivierung selbstverständlich nicht zu verursachen, wie mehrfach festgestellt wurde.

Nunmehr wurde in je ein Kaninchenohr inaktiver, aktivierter Pankreassaft und eine Aufschwemmung von Darmschleim injiziert, welche quantitativ die zur Aktivierung benutzte Menge des Darmschleims wesentlich übertraf. Von diesen Injektionen verliefen die mit inaktivem Pankreassaft und mit Darmschleim vollständig wirkungslos. Der aktive Saft dagegen rief alle jene Erscheinungen hervor, welche bereits bei Einspritzung konzentrierter Lösungen der eigenen Trypsinpräparate geschildert wurden: Ödem, Hyperämie und Blutungen der Injektionsstelle, matschige Erweichung der Haut und als Abschluß Nekrose.

Hiernach sind wohl folgende Schlüsse berechtigt: Es sind nicht Lipase oder Diastase, welche die bei Injektion von genuinem Pankreassaft eintretenden, zur Nekrose führenden Erscheinungen am lebenden Gewebe hervorrufen, da diese Fermente der Aktivierung nicht bedürfen. Auch das Hämolysin kommt hierbei nicht in Betracht, da die Veränderungen ganz mit denen übereinstimmen, welche bei Verwendung von eigenen Trypsinpräparaten zustande kamen. Bei diesen Präparaten konnte aber eine Hämolysinwirkung ausgeschlossen werden.

Es handelt sich vielmehr um eine mit der proteolytischen Wirkung genuinen Pankreassaftes und von Pankreaspräparaten konstant und untrennbar verbundene Eigenschaft.

Zum Schluß noch einige Ausblicke auf die Pathologie der Pankreasnekrose:

Es wurde bereits oben ausgeführt, daß eine große Zahl von Experimenten am Tiere das Bild dieser beim Menschen spontan eintretenden Erkrankung hervorzurufen vermochte. Da subkutane Injektion aktiver Trypsinlösungen die für die Pankreasnekrose charakteristischen Erscheinungen gleichfalls herbeiführte, nämlich Blutungen und Gewebstod, so lag es nah, überhaupt die Pankreasnekrose im wesentlichen als tryptischen Autodigestionsprozeß aufzufassen.

Indessen bestand eine Hauptschwierigkeit darin: Wie wird das Trypsin in der Drüse aktiviert? Zur Erklärung dieser Frage wurden bekanntlich Dünndarminhalt, Bakterien, Galle, denen man aktivierende Wirkungen zuschrieb, in den Ductus Wirsungianus eingespritzt. Man ging dabei von dem Gedanken aus, daß auch bei der Pankreasnekrose die Aktivierung des Trypsins auf diesem Wege erfolgen müßte. Es wurden durch die Eingriffe auch tatsächlich Pankreasnekrosen erzeugt. Als besonders wichtig erschienen hierbei Experimente von Polya (24), der durch Einspritzungen aktiver Trypsinlösungen und aktiven Pankreassaftes in den Ausführungsgang Pankreasnekrose erzielte, während dieses mit inaktivierten Lösungen und mit inaktivem

Pankreassaft, der allerdings nicht in den Gang, sondern in das Pankreas selbst injiziert wurde, nicht möglich war.

Alle diese Untersuchungen werden in ihrer Beweiskraft für die Ätiologie der Pankreasnekrose meines Erachtens aber dadurch abgeschwächt, daß man auch bei Injektion nicht aktivierender Substanzen in den Ductus Wirsungianus, z. B. sterilen Olivenöls, Pankreasnekrose erzeugen konnte. Wie war in diesen Fällen die Aktivierung des Trypsins, die doch ohne Enterokinase vor sich gehen mußte, zu verstehen?

Eine endgültige Antwort hierauf wäre selbstverständlich nur durch eine Erklärung der Kinasewirkung selber möglich. Indessen weist meines Erachtens die Beobachtung, daß die Autolyse des Pankreas aktives Trypsin liefert, den Weg zu einem Verständnis. Da die Voraussetzung der Autolyse ein Gewebstod ist, da es ferner leicht denkbar ist, daß Absterben von Pankreasgewebe unter pathologischen Bedingungen auch im lebenden Organismus erfolgen kann, so verliert die Anschauung, daß zur Entstehung der Pankreasnekrose das Trypsin im Pankreas selber in Tätigkeit gesetzt werde, ihre Schwierigkeiten. Die Gründe zu diskutieren, welche im einzelnen Falle den Gewebstod und damit auch die Autolyse bedingen könnten, ist hier selbstverständlich nicht der Platz. Sie könnten offenbar sehr mannigfacher Natur sein.

Die Tatsache, daß Autolyse an sich Trypsin aktiviert, ist wohl als gesichert anzusehen. Sie ist nicht nur von einer Reihe früherer Autoren beobachtet worden, sondern wir haben selber außerdem einige Versuche gemacht, die besonders darauf gerichtet waren, Fehlerquellen auszuschalten, welche für die Auffassung dieser Bedeutung der Autolyse denkbar wären.

Diese Fehlerquellen könnten offenbar darin bestehen, daß während der Entnahme von Pankreas aus Schlachttieren bei nicht ganz exaktem Verfahren die Möglichkeit einer Beimengung, wenn auch geringer Mengen, von Darminhalt gegeben sein könnte. Wir haben deshalb einmal mit sterilisierten Messern und Händen das Pankreas den Schlachttieren selber entnommen, und zwar unter sorgfältiger Vermeidung von Darmverletzungen. Ferner wurden Hunden unter Kautelen, wie bei einer Laparotomie, Stücke ihres Pankreas exstirpiert. Wurde das so gewonnene Material mit Toluol und destilliertem Wasser 6 Stunden im Brutschrank gelassen, so besaß die abgegossene Flüssigkeit bereits ein gutes tryptisches Vermögen und vermochte, subkutan injiciert, Blutungen und Nekrose hervorzurufen. Autolyse setzt also schon in kürzerer Zeit bei Körpertemperatur beträchtliche Trypsinmengen in Freiheit.

Die wesentlichen Resultate der vorstehenden Untersuchungen lassen sich also folgendermaßen zusammenfassen:

1. Proteolytisch wirksame Pankreaspräparate und genuiner aktiver Pankreassaft verursachen bei subkutaner Injektion am lebenden Tiere Ödem der Injektionsstelle mit Blutungen und nachfolgender Gewebsnekrose.

2. Es gelingt mit proteolytisch kräftig wirksamen Pankreaspräparaten, lebendes Gewebe zu verdauen. Hierbei gehen der eigentlichen Verdauung Erscheinungen voraus, die denen bei subkutaner Injektion entsprechen, nämlich Ödem, Hyperämie, Blutung und Stase. Erst nach Eintritt dieser Erscheinungen, und zwar bedeutend später, beginnt die eigentliche Auflösung des Gewebes.

3. Bei intravenöser Injektion von kräftigen Lösungen der Pankreaspräparate sterben Kaninchen akut unter starken Blutungen, die besonders im Bereich der Organe des kleinen Kreislaufs lokalisiert sind. Im Herzmuskel sind dabei Veränderungen zu finden, welche als Vorläufer einer Nekrose anzusprechen sind. Es zeigen sich also auch bei diesem Modus der Applikation proteolytisch wirksamer Pankreaspräparate im wesentlichen die bei der subkutanen Injektion geschilderten Veränderungen.

4. Sämtliche angeführte Wirkungen von Pankreaspräparaten und Pankreassaft erwiesen sich mit der proteolytischen Komponente verbunden und ließen sich von dieser nicht trennen.

Literaturverzeichnis.

1. Matthes, Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, Bd. 13, S. 309.
2. Claude Bernard, Leçons de physiologie expérimentale, Paris 1856.
3. Pavy, med. Times and Gaz., Sept. 1863.
4. Frentzel, Arch. f. Physiol. v. Dubois 1891.
5. Katzenstein, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 39.
6. Viola und Gaspardi, cit. nach Neumann, Zentralblatt f. allg. Pathol. und pathol. Anatomie, Bd. 18, 1907.
7. Hotz, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. Bd. 21. 1910, Heft 1.
8. Achalme, Annal. de l'Institut Pasteur 1901.
9. v. Bergmann, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap., Bd. 3, 1906.
10. Matthes, Münchener med. Wochenschr., 1902, Nr. 1.
11. v. Bergmann u. Guleke, Münch. med. Wochenschr., 1910, Nr. 32.
12. Heß, Mitteil. a. d. Grenzgebieten der Med. und Chirurg., Bd. XIX, 1909.
13. Sachs, Fortschr. d. Med., XX, 1902.
14. Jochmann u. Kantorowicz, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 66, 1908.

15. Schütze u. Bergell, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh., 1905, Zeitschr. f. klin. Mediz., 1907.

16. Weinland, Zeitschr. f. Biologie, 1903.

17. Schwarz, Hofmeisters Beiträge, Bd. 6, 1905.

18. Blum und Fuld, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 58, 1906.

19. Pollak, Hofmeisters Beiträge, Bd. 6, 1905.

20. Fürth und Schwarz, Biochem. Zeitschr., Bd. XX, Heft 3, 4 und 5.

21. Guleke, Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 85.

22. Friedemann, Deutsche med. Wochenschr., 1907, pg. 585, Arch. f. Hyg., Bd. 69, 105, 1909.

23. Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr., IV, 271, 1907, Berl. klin. Wochenschr., 1908, 1304.

24. Polya, Pflügers Arch., Bd. 121, 1908.

XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut in Graz
(Vorstand: Prof. O. Loewi).

Über den Einfluß von Diureticis der Purinreihe auf die Gefäßpermeabilität.

Von

Dr. **Felix Gaisböck.**

I. Einleitung.

Die diuretische Wirkung der Purinderivate wird im Allgemeinen als Folge ihres experimentell nachgewiesenen Einflusses auf die Niere aufgefaßt. Ob diese Nierenwirkung die einzige Ursache der Purindiurese ist oder ob hierbei noch ein andres Moment, etwa eine primäre Begünstigung des Übertritts von Gewebeflüssigkeit ins Blut, beteiligt ist, steht dahin. A priori scheint einer derartigen Annahme die Tatsache zu widersprechen, daß auf der Höhe der Diurese das Blut nicht nur nicht hydrämisch ist sondern sogar konzentrierter als normal (v. Schröder) (2). Strenggenommen schließt aber dieser Nachweis die Möglichkeit eines primären hydrämisierenden Einflusses der Purinkörper nicht aus. Er besagt vielmehr nur, daß, falls eine derartige Wirkung besteht, sie quantitativ hinter der Nierenwirkung zurückstehen muß: es müßte der Abfluß durch die Niere mehr gesteigert sein als der Zufluß in die Gefäße.

An Experimenten in dieser Richtung liegt wenig vor. Spiro und Vogt (2) referieren über offenbar unveröffentliche Versuche, wenn sie sagen: „Für das Verständnis der Coffeinwirkung wäre es von großer Bedeutung zu wissen, ob das Coffein nur von den Nieren aus die Flüssigkeitsverteilung im Organismus beeinflußt. Es läßt sich nun in der Tat zeigen, daß Änderungen im Trockengehalt des Blutes und in seiner Alkaleszenz auch bei nephrektomierten Tieren eintreten, also nicht lediglich Folgeerscheinungen der primären Nierenwirkung sein müssen. Beim Kaninchen läßt sich auch eine lymph-

treibende Wirkung des Coffeins beobachten, während sie beim Hund ebenso wie die diuretische Wirkung fehlt."

In den unsres Wissens einzigen ad hoc angestellten Versuchen ging Weber (3) derart vor, daß er nach einer Probeblutentnahme bei Kaninchen die Nieren abband, intravenös Theophyllin injizierte und nach 1/2 bis 1 Stunde das Blut wiederum untersuchte. Er fand „eine Verdünnung des Blutes, dabei aber eine Vermehrung der Asche und des Kochsalzes des Gesamtblutes. In der Trockensubstanz war mehr Asche und Kochsalz enthalten. Es hatten also organische Substanzen das Blut verlassen. Dafür waren Aschenbestandteile aufgenommen". Veränderungen wie die hier beschriebenen treten bekanntlich auch als Folge von Blutentziehungen ein. Daran dachte Weber, glaubte aber diese dadurch ausschließen zu können, daß er bei der ersten Blutentnahme nur wenig Blut entzog.

Schließlich hat Grünwald (4) in einem Versuch einem nephrektomierten Kaninchen nach 24 Stunden Blut entzogen, 1 g Diuretin per os gegeben und nach weiteren 6 Stunden die Blutzusammensetzung wiederum geprüft. Er fand eine der (infolge Nephrektomie) zunehmenden Hydrämie entsprechende Verminderung des Chloridgehaltes.

Bei dieser Sachlage schien es notwendig, die Frage einer erneuten Prüfung zu unterziehen, und so suchte ich zunächst festzustellen, ob sich unter dem Einfluß von Purinderivaten der Wasser- und Kochsalzgehalt des Blutes von der Diurese unabhängig also primär ändere.

II. Versuchsplan und Methodik.

Den Einfluß der Diuresewirkung auf die Blutzusammensetzung auszuschließen, liegt es am nächsten an nephrektomierten Tieren zu arbeiten, wie dies auch in den angeführten Untersuchungen geschehen ist. Bekanntlich wird aber durch Nephrektomie die Permeabilität der Gefäße geändert. Wenn auch diese Änderung sichtbar, und zwar durch Ödembildung erst viele Stunden nach der Entnierung zum Ausdruck kommt, so können wir doch nicht ausschließen, daß sie nicht von Anfang an sich entwickelt. Aus diesem Grunde glaubten wir in unserem Fall von diesem Eingriff absehen zu sollen. Ebenso hielten wir es nicht für richtig eine Hinderung der Diurese durch Trockenfütterung (v. Sobieranski (5) herbeizuführen, da hierdurch nicht nur die Diurese sondern möglicherweise auch der Flüssigkeitsübertritt aus den Geweben herabgesetzt oder unterdrückt wird. So

entschlossen wir uns die Diurese durch vorgängigen Aderlaß zu hemmen. Dieser hemmt nicht nur die normale Diurese sondern auch die durch Purinderivate erzeugte (Michaud (6), wovon auch wir uns in fast allen Fällen überzeugen konnten. Andrerseits belehrt uns die Tatsache der Blutverdünnung im Anschluß an den Aderlaß, daß dieser den Übertritt von Flüssigkeit ins Blut sicher nicht hemmt. Natürlich mußten wir die Größe der durch den Aderlaß als solchen bedingten Blutverdünnung kennen, um zu erfahren, ob die Purinkörper eine davon unabhängige herbeiführen. Wir haben also in einer ersten Versuchsreihe Kaninchen Blut entzogen, darin Trocken- und Kochsalzgehalt bestimmt und nach einer bestimmten Zeit die durch den Aderlaß herbeigeführte Änderung des Blutes in bezug auf diese Bestandteile festgestellt. In einer zweiten Versuchsreihe verfuhren wir ebenso, nur daß wir unmittelbar im Anschluß an den ersten Aderlaß einen Purinkörper injizierten. Selbstverständlich kontrollierten wir genau den Ablauf der Diurese; diese blieb in vielen Versuchen aus; wo sie eintrat, war sie sehr geringfügig; das Nähere ergibt sich bei der Besprechung der Versuche.

Zur Trockenbestimmung wurde nur soviel Blut aus der Carotis entnommen, daß der Boden des Wägegläschens eben bedeckt war. Die Trocknung erfolgte 24 Stunden lang bei 110 Grad; es wurde bis zur Gewichtskonstanz gewogen.

Zur Chloridbestimmung wurde das Blut mit Natriumkarbonat getrocknet und verascht. Die Chlorbestimmung erfolgte im wässrigen Aschenauszug nach Volhard. Es wurden fast immer Doppelbestimmungen ausgeführt.

Die Gesamtblutmenge des Kaninchens berechneten wir zu $^1/_{19}$ des Körpergewichtes.

III. Versuche.

A) Änderung im Trocken- und Chloridgehalt des Blutes nach Blutentziehung.

Versuch C. 12. VI. 1911. Kaninchen 1500 g.

4,06 Uhr I. Blutentziehung: a) 1,155 g darin 0,2012 g Trockenrückstand = 17,41 Proz.
b) 5,6 g extra
Sa. 6,755 g

4,27 Uhr II. „ : 1,4192 g darin 0,2286 g Trockenrückstand = 16,1 Proz.

Versuch 9. 11. III. 1911. Kaninchen 2300 g.

10,38 Uhr I. Blutentz.: a) 1,1717 g = 208,5 mg Trockensubst. = 17,79 %
b) 5,0331 g = 22,818 mg Cl = 0,453 %
c) 4,2504 g = 20,424 mg Cl = 0,485 „ } 0,469 „
Sa. = 10,4552 g

11,04 Uhr II. Blutentz. a) 1,3873 g = 223,5 mg Tr. R. = 16,11 Proz.
b) 3,7406 g = 18,296 mg = 0,489 %
c) 4,6319 g = 22,860 mg = 0,493 „ } 0,491 „

Versuch A. 12. V. 1911. Kaninchen 1400 g.

3,18 Uhr I. Blutentz.: a) 1,1163 g = 189,5 mg Tr. R. = 16,94 Proz.
b) 7,4000 g extra
Sa. 8,5163 g

3,38 Uhr II. Blutentz.: 0,8229 g = 129,6 mg Tr. R. = 15,62 Proz.

Versuch B. 12. V. 1911. Kaninchen 1500 g.

3,42 Uhr I. Blutentz.: a) 1,4133 g = 249,2 mg Tr. R. = 17,63 Proz.
b) 6,6 g extra
Sa. 8,0133 g

4,03 Uhr II. Blutentz.: 1,2959 g = 217,8 mg Tr. R. = 16,8 Proz.

Versuch 7. 9. III. 1911. Kaninchen 1700 g. 20 cc 8 proz. Paraldehyd per os.

10,50 Uhr I. Blutentz.: a) 1,4540 g = 243,6 mg Tr. R. = 16,79 Proz.
b) 5,3496 g = 24,2 mg Cl = 0,45
c) 5,2775 g = 22,8 mg Cl = 0,43 } 0,44 Proz.
Sa. = 12,0811 g

12,10 Uhr II. Blutentz.: a) 1,1494 g = 182,2 mg Tr. R. = 15,85 Proz.
b) 5,3102 g = 24,4 mg Cl = 0,46
c) 4,4837 g = 19,9 mg Cl = 0,44 } 0,45 Proz.

Versuch 15. 28. III. 1911. Kaninchen 1300 g.

4 Uhr I. Blutentz.: a) 0,6766 g = 109,1 mg Tr. R. = 16,12 Proz.
b) 2,3 g extra.
c) 5,3621 g = 23,5 mg Cl = 0,44
d) 4,2412 g = 18,8 mg Cl = 0,44 } 0,44 Proz.
Sa. = 12,5799 g

4,22 Uhr II. Blutentz.: a) 0,6816 g = 104,6 mg Tr. R. = 15,34 Proz.
b) 2,4494 g = 11,1 mg Cl = 0,45
c) 3,8693 g = 18,1 mg Cl = 0,47 } 0,46 Proz.

Versuch 4. 3. III. 1911. Kaninchen 2400 g. 2,5 g Urethan p. rectum.

10,55 Uhr I. Blutentz.: a) 1,2965 g = 256,5 mg Tr. R. = 19,7 Proz.
b) 15,2701 g = 63,7 mg Cl = 0,417 } 0,41 Proz.
c) 10,8161 g = 43,2 mg Cl = 0,40 }
Sa. = 27,3827 g

11,16 Uhr II. Blutentz.: a) 1,1931 g = 197,2 mg Tr. R. = 16,52 Proz.
b) 6,4118 g = 28,08 mg Cl = 0,438 } 0,44 Proz.
c) 10,0630 g = 44,28 mg Cl = 0,44 }

Übersichtstabelle I.

Nr.	Blutentz. in % des Gesamtbl.[1])	Trockenrückstd. in % des Blutes		Differenz in %	Chlorgehalt in % des Blutes		Zeit zwischen A. und B. in Min.
		A.[2])	B.[3])		A.	B.	
C.	8,5	17,41	16,1	— 7,5			21
9.	8,7	17,79	16,11	— 9,5	0,47	0.49	26
B.	11,0	17,63	16,8	— 4,6			38
A.	11,5	16,94	15,62	— 7,7			20
7.	13,5	16,79	15,85	— 5,4	0,44	0,45	20
15.	18,5	16,12	15,34	— 5,0	0,44	0,46	22
4.	21,7	19,7	16,52	— 16,3	0,41	0,44	23

Aus zahlreichen Versuchen ist bekannt, daß nach Aderlaß das Blut hydrämisch wird (vgl. u. a. Inagaki (7), v. Hößlin (8); die Ursache ist im wesentlichen, daß eiweißarme, chlornatriumhaltige Gewebeflüssigkeit dem Blut zuströmt. Der Chlornatriumgehalt des Blutes nach dem Aderlaß ist oft dem normalen Blutes gleich, meist aber höher (vgl. auch v. Hößlin); in beiden Fällen muß also chlornatriumreichere Flüssigkeit als das Blutplasma diesem sich beigemischt haben, was in Einklang mit den Ergebnissen der Clornatriumanalysen der Organe (Padtberg (9), Wahlgren (10) und Transsudate (Heineke und Meyerstein) (11) steht.

Es versteht sich von selbst, daß durch eine solche Beimischung der Trockenrückstand des Blutes nach Aderlaß prozentual chornatriumreicher und an organischer Substanz (Eiweiß) ärmer werden muß. In der Tat ist durch Inagaki (loc. cit.) besonders nachgewiesen worden, daß die absolute Menge der Bluteiweißkörper nach Aderlaß sogar zunimmt, die prozentuale Abnahme also ausschließliche Folge der Verdünnung ist.

1) Gesamtblut berechnet zu 1/19 des Körpergewichtes.
2) A = erste Blutentziehung.
3) B = zweite Blutentziehung.

Die Ergebnisse unsrer Versuche stimmen mit den früher gewonnenen überein. Sie zeigen aber in Erweiterung dieser, daß bereits so geringfügige Entziehungen wie 8,5 Proz. des Gesamtblutes genügen, die angeführten Veränderungen in sehr merklichem Maße einzuleiten. Da Weber in seinen Versuchen nie weniger, meist mehr Blut entzog — 10 cc bei größeren, 6—7 cc bei kleineren Kaninchen —, so liegt es nahe, die von ihm nach Injektion von Theophyllin gefundenen und auf dessen spezifische Wirkung bezogenen Veränderungen des Blutes, vielmehr als Folgen der vorgängigen Blutentziehungen aufzufassen. Zur Sicherung dieser Annahme war es aber nötig, die durch bloße Blutentziehung erzielten Veränderungen quantitativ mit solchen zu vergleichen, wie sie nach Kombination von Blutentziehung mit Injektion von Purinkörpern eintreten.

B) Änderung im Trocken- und Chloridgehalt des Blutes nach Blutentziehung unter dem Einfluß von Diureticis der Purinreihe.

1. Versuche an normalen Tieren.

Versuch 2. 28. II. 1911. Kaninchen 1500 g. 1,5 g Urethan per rectum.

9,50—10,30 Uhr 3,8 cc Harn (40 Min.)
10,30 I. Blutentziehung: a) 1,6722 g = 317,1 mg Tr. = 18,9 Proz.
b) 9,5048 g = 41 mg Cl = 0,43 „
Sa. = 11,1770 g = 14,2 Proz. des Ges. Bl.
10,31 4 cc Diuretin (5 proz.) i. v.
10,51 do.
11 0,02 g Coffein i. v.
10,30—11,10 6,1 cc Harn (40 Min)
11,10 Uhr II. Blutentziehung: a) 1,6014 g = 288,6 mg Tr = 18,0 Proz.
b) 6,1283 g = 32,4 mg Cl = 0,53 „

Versuch 3. 2. III. 1911. Kaninchen 2000 g. 2 g Urethan per rectum.

12,14 Uhr I. Blutentz.: a) 1,1717 g = 222,4 mg Tr. R. = 19 Proz.
b) 6,3452 g = 23,76 mg Cl = 0,37
c) 5,4515 g = 19,44 mg Cl = 0,36 } 0,365 Proz.
Sa. = 12,9684 g = 13 Proz. des Ges.-Blutes
12,15 4 cc 5 proz. Diuretin i. v.
12.15—31 1,5 cc Harn
12,31 Uhr II. Blutentz.: a) 2,8920 g = 521,5 mg Tr. R. = 18 Proz.
b) 6,6525 g = 30,6 mg Cl = 0,46
c) 6,6717 g = 29,7 mg Cl = 0,44 } 0,45 Proz.

Versuch 5. 6. III. 1911. Kaninchen 1600 g. 1,6 g Urethan per rectum.

11,12 Uhr I. Blutentz.: a) 1,1073 g = 196,5 mg Tr. R. = 17,7 Proz.
b) 3,2952 g = 15,1 mg Cl = 0,46
c) 3,5884 g = 15,8 mg Cl = 0,44 } 0,45 Proz.
Sa. = 7,9909 g = 7 Proz. des Ges.-Blutes

11,27 4 cc 5 proz. Diuretin i. v.

11,37—57 7 cc Harn

11,57 Uhr II. Blutentz.: a) 0,96 g = 165 mg Tr. R. = 17,2 Proz.
b) 3,7873 g = 17,4 mg Cl = 0,46
c) 3,7702 g = 16,4 mg Cl = 0,44 } 0,45 Proz.

Versuch 6. 7. III. 1911. Kaninchen 1900 g. 2 g Paraldehyd per os.

10,25 Uhr I. Blutentz: a) 0,7696 g = 141,4 mg Tr. R. = 18,3 Proz.
b) 3,9870 g = 17,85 mg Cl = 0,45 Proz.
c) 3,5131 g = 16,8 mg Cl = 0,48 Proz. } 0.465 Pr.
Sa. = 8,2697 g = 14,2 Proz. des Ges. Blutes.

10,30 Uhr 4 cc 1 Proz. Coffein i. v.

10,30—10,55 Uhr 10,6 cc Harn enth. 98 mg NaCl.

10,55 Uhr II. Blutentz: a) 0,882 g = 161,6 mg Tr. R. = 19 Proz.
b) 4,0005 g = 18,9 mg Cl = 0,47 Proz,
c) 3,9855 g = 18,0 mg Cl = 0,45 Proz. } 0,46 Pr.

Versuch 8. 10. III. 1911. Kaninchen 1400 g = 18 cc 8 proc. Paraldehyd p. os.

11,35 Uhr I. Blutentz.: a) 1,0284 g = 178,3 mg Tr. R. = 17,2 Proz.
b) 4,3694 g = 19,9 mg Cl = 0,455 Proz.
c) 4,3866 g = 20,4 mg Cl = 0,465 Proz. } 0,46 Pr.
Sa. = 9,7844 g

11,41 Uhr 4 cc 1 Proz. Coffein i. v.

11,41—11,48 Uhr 1,5 cc Harn.

11,48 Uhr II. Blutentz.: a) 1,7405 g = 304,7 mg Tr. R. = 17,34 Proz.
b) 4,5204 g = 20,4 mg Cl. = 0,45 Proz.
c) 5,4407 g = 24,7 mg Cl. = 0,44 Proz. } 0,445 Pr.

Versuch 10. 14. III. 1911. Kaninchen 1750 g.

10,35 Uhr I. Blutentz.: a) 0,7748 g = 125,9 mg Tr. R. = 16,25 Proz.
b) 2,5741 g = 11,38 mg Cl = 0,44 Proz.
c) 2,9481 g = 12,76 mg Cl = 0,43 Proz. } 0.435 Pr.
Sa. = 6,2970 g

4,15 Uhr 25 cc 8 Proz. Paraldehyd per os.

5,15 Uhr 4 cc 5 Proz. Diuretin i. v.

5,16 Uhr beginnt Diurese: bis dahin 1 Tropfen in der Min., von jetzt absteigend 2, 3, 4, 5, 6, 8, in diesem Moment also nach Abgang von ca. 30 Tropfen Harn.

5,20 Uhr II. Blutentz: a) 0,9726 g = 154,0 mg Tr. R. = 15,8 Proz.
b) 6,2744 g = 26,35 mg Cl = 0,42 Proz.

Übersichtstabelle II.

Nr.	Blutentz. in % des Gesamtbl.	Trockenrückstd. in % des Blutes		Differenz in %	Chlorgehalt in % des Blutes		Zeit zw. A. u. B. in Min.	Bemerkungen
		A.	B.		A.	B.		
10.	7,0	16,25	15,8	— 3	0,435	0,42	645	II. Blutentz. zu Beginn der Diurese.
6.	8,3	18,3	19,0	+ 3,8	0,465	0,46	30	Diurese + (10.6 cc)
5.	9,6	17,7	17,2	— 2,8	0,45	0,45	45	etw. Diurese + (7 cc)
3.	13,0	19,0	18,0	— 5,2	0,365	0,45	17	keine Diur. + (1,5 cc)
8.	13.3	17,2	17,34	+ 0,8	0.46	0,445	13	keine Diur. + (1,5 cc)
2.	14.0	18,9	18,0	— 4,8	0,43	0,53	40	etw. Diur. + (6,1 cc)

In keinem dieser Versuche war die Blutverdünnung nach dem Aderlaß trotz einer diesem unmittelbar folgenden Injektion eines Purinkörpers irgend hochgradiger wie in den reinen Aderlaßversuchen.

Besonders beweisend sind die Versuche 3 und 8, weil hier die Diurese völlig ausblieb: das einemal (3) war die Blutverdünnung etwas geringer als im analogen Versuche (7) der ersten Reihe — hier waren 13, dort 13,5 Proz. Blut entzogen worden, der Trockenrückstand sank hier (nach 17') um 5,2 dort (nach 20') um 6 Proz. —, in Versuch 8 war gar das Blut nach dem Aderlaß sogar konzentrierter wie vorher. Beide Versuche könnten eher in dem Sinn gedeutet werden, daß die Purinkörper der normalen Aderlaßverdünnung entgegenwirken.

In den Versuchen (6, 5, 2) mit schwacher Diurese trat ebenfalls einmal eine Konzentrationssteigerung ein (6), die beiden andren Male war die Verdünnung merklich geringer als in den analogen Versuchen der ersten Reihe.

In Versuch 10, wo gleich zu Beginn der Diurese Blut entzogen wurde, bestand wohl in diesem Moment eine Blutverdünnung. Kann diese wegen der langen Zeit, die seit dem ersten Aderlaß verstrichen war, auch kaum mehr auf diesen bezogen werden, so ist sie doch andrerseits zu geringfügig, als daß sie als Ausdruck einer primären Wirkung des Diuretins und nicht eher einer physiologischen Schwankung gelten müßte.

Die Gesamtheit dieser Versuche zusammen mit denen v. Schröders beweist jedenfalls eindeutig, daß durch die Purinkörper der Strom der Gewebeflüssigkeit ins Blut nicht beschleunigt wird. Eher wird er vielleicht gehemmt: es scheint als ob hier der Ersatz der Blutflüssigkeit nach Aderlaß, in v. Schröders Versuchen der nach Diurese beeinträchtigt wird.

Ebensowenig wie die Änderungen der Wasserkonzentration lassen diejenigen der Kochsalzkonzentration Raum für die Annahme einer spezifischen, den Übertritt in die Blutgefäße begünstigenden Wirkung der Purinkörper. Während in den Normalversuchen die Konzentration nach dem Aderlaß, wenn auch geringfügig, so doch regelmäßig anstieg, blieb sie in vier von sechs Purinversuchen gleich oder sank sogar etwas ab. Wir fassen dies in Verbindung mit den obigen Ergebnissen so auf, daß hier weniger von der chlorreichen Gewebeflüssigkeit dem Blut zuströmte. Nur in zwei Versuchen stieg die Chlorkonzentration merklich an, und zwar beidemal gleichzeitig mit Abnahme der Blutkonzentration. Bevor wir uns bei dem negativen Ergebnis der Mehrzahl der Versuche dazu entschlossen, in diesen Fällen eine spezifische Purinwirkung zu sehen, mußten wir daran denken, ob nicht etwa ein zufällig besonders großer Chlorreichtum der Gewebe einen solchen Anstieg veranlassen kann. Diese Annahme zu prüfen haben wir die folgenden Versuche angestellt:

Versuch 13. 22. III. 1911. Kaninchen 2150 g. Seit 7 Tagen täglich je 1 g Cl Na per Sonde.

3,45 Uhr I. Blutentz.: a) 1,5942 g = 273,7 mg Tr. R. = 17,17 Proz.
b) 4,3617 g = 18,12 mg Cl. = 0,42 Proz.
c) 4,4523 g = 20,3 mg Cl. = 0,45 Proz. } 0,435 Pr.
d) 16 g = extra

Sa. 25,0877 g = 22 Proz. des Ges. Bl.

4,12 Uhr II. Blutentz.: a) 1,2593 g = 189,9 mg Tr. R. = 15.08 Proz.
b) 5,0050 g = 24,3 mg Cl = 0,485 Proz.
c) 4,1208 g = 19,8 mg Cl = 0,480 Proz. } 0,483 Pr.

Versuch 14. 24. III. 1911. Kaninchen 1400 g; seit 7 Tagen täglich je 1 g Cl Na per Sonde.

12,20 Uhr I. Blutentz.: a) 0,8364 g = 147,8 mg Tr. R. = 17,54 Proz.
b) 5,0283 g = 19,34 mg Cl = 0,384 Proz.
c) 4.0153 g = 15,34 mg Cl = 0,381 Proz. } 0,383 Pr.
d) 7 g extra

Sa = 16,8815 g = 22 Proz. des Ges. Bl.

12,40 Uhr II. Blutentz.: a) 1,1376 g = 175,3 mg Tr. R. = 15,29 Proz.
b) 3,9578 g = 17,2 mg Cl = 0,435 Proz. } 0,436 Pr.
c) 4,6956 g = 20,54 mg Cl = 0,437 Proz. }

Aus den Versuchen geht hervor, daß es gelingt, durch Chloranreicherung der Gewebe eine beträchtliche Chlorkonzentrationssteigerung im Blut nach Aderlaß herbeizuführen [1]).

Anhang.

Die Möglichkeit zu prüfen, ob etwa bei pathologisch veränderten Gefäßen die Wirkung der Purinderivate in andrer Weise sich äußere, als wie wir es oben bei gesunden Tieren festgestellt, haben wir noch bei einem Kaninchen 50 Stunden nach doppelseitiger Nephrektomie einen Diuretinversuch angestellt.

Versuch 16. 27. III. 1911. Kaninchen 2150 g.

3,15 Uhr Blutentz.: a) 0,6938 g = 113,5 mg Tr. R. = 16,36 Proz.
b) 4,4107 g = 18,934 mg Cl = 0,43 Proz. } 0,44 Pr.
c) 4,997 g = 22,534 mg Cl = 0,45 Proz. }

28. III. 1911. doppelseitige Nephrectomie.

30. III. 1911. 12,07 Uhr I. Blutentziehung:

a) 1,0032 g = 140,8 mg Tr. R. = 14.03 Proz.
b) 3,5937 g = 17,068 mg Cl = 0,474 Proz. } 0,464 Proz.
c) 4,4846 g = 20,4 mg Cl = 0,454 Proz. }
d) 3 g extra

Sa. = 12.08 g = 10,7 Proz. des Ges. Blutes.

12,12 Uhr 4 cc 5 Proz. Diuretin i. v.

12,27 Uhr II. Blutentz. a) 0,9845 g = 131,3 mg Tr. R. = 13,34 Proz.
b) 5,3675 g = 23,7 mg Cl = 0,442 Proz. } 0,44 Pr.
c) 5,7980 g = 25,6 mg Cl — 0,441 Proz. }

Als zum Versuch geschritten wurde, war das Tier infolge der Nephrektomie bereits hochgradig hydrämisch; die Konzentration des Blutes war von 16,36 auf 14,03 Proz. Tr. R. gesunken. Die Blutverdünnung nach dem Aderlaß vollzog sich unter dem Einfluß von Diuretin quantitativ nicht anders als wie beim normalen Tier [2]).

1) Der Chlorgehalt des Blutes braucht dabei durch die Chlorfütterung nicht gesteigert zu werden; er kann sogar wie in Versuch 14 recht niedrig sein.

2) Daß nephritische Tiere auf Aderlaß nicht anders reagieren als normale, beweisen Versuche von v. Hößlin an Urantieren.

Ergebnisse.

1. Die Änderung der Wasser- und Kochsalzkonzentration des Blutes nach einem Aderlaß, dem unmittelbar die Injektion eines Diureticum der Purinreihe folgt, vollzieht sich quantitativ völlig gleich der nach einem einfachen Aderlaß. Es ergibt sich demnach keinerlei Anhaltspunkt für die Annahme, daß am Zustandekommen der Purindiurese eine Änderung der Gefäßpermeabilität mitbeteiligt sei. Dies gilt für normale wie für nephrektomierte Tiere.

2. Die Änderung der Kochsalzkonzentration des Blutes nach Aderlaß ist abhängig vom jeweiligen Chlorbestand der Tiere.

Literaturverzeichnis.

1) v. Schröder: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 24, S. 85, 1888.
2) Spiro u. Vogt: Ergebn. d. Physiol. Bd. I, S. 436, 1902.
3) Weber: Dtsche. med. Wochenschr. Nr. 31, 1906.
4) Grünwald: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 60, S. 360, 1909.
5) v. Sobieranski: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 35, S. 144, 1895.
6) Michaud: Ztschr. f. Biol. Bd. 46, S. 198, 1904.
7) Inagaki: Ztschr. f. Biol. Bd. 49, S 77, 1907.
8) v. Hößlin: Hofmeisters Beiträge. Bd. 8, S. 431, 1906.
9) Padtberg: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63, S. 60, 1910.
10) Wahlgren: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61, S. 97, 1909.
11) Heineke u. Meyerstein: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 90, S. 101, 1907.

XXIV.

Aus dem pharmakologischen Institut in Graz
(Vorstand: Prof. O. Loewi).

Über die Herzwirkung des Pilocarpins.

Von

Dr. Felix Gaisböck.

Harnack und Meyer (1) haben beobachtet, daß bei gewissen Graden der Pilocarpinvergiftung elektrische Vagusreizung unwirksam ist (Warmblüter) oder die Pulszahl beschleunigt (Frosch), dabei aber Reizung des Venensinus (Frosch) oder Muscarinapplikation (Warmblüter, Frosch) in gewöhnlicher Weise die Pulszahl herabsetzt bez. das Herz zum Stillstand bringt. Daraus schlossen sie, daß das Pilocarpin im Gegensatz zum Muscarin analog dem Nicotin nicht an den Vagusendigungen, sondern an dem „Zwischenstück" oder, nach Langleys Bezeichnung, den präganglionären Elementen des Vagus im Herzen angreift.

Nachdem aber seither eindeutig gezeigt wurde, daß das Pilocarpin an den übrigen Organen, soweit man daraufhin untersuchte, nicht auf Ganglien (Langley und Dickinson (2) vielmehr auf die letzten Endigungen bez. das Erfolgsorgan selbst wirkt (Anderson 3), frug es sich, ob nicht auch am Herzen das Pilocarpin terminal angreife, wie dies auch Dixon (10) daraus schließt, daß Pilocarpin an der Herzspitze wirkt, und ob nicht die Beobachtungen von Harnack und Meyer, betreffend den Einfluß des Pilocarpins auf die verschiedenartigen Vagreizuseffekte, anders sich erklären ließen.

I. Sitz der vagusreizenden Wirkung des Pilocarpins.

Die Untersuchungen von Langley haben uns im Nicotin ein Mittel kennen gelehrt, das mit Sicherheit die präganglionären Fasern lähmt. Sollte festgestellt werden, ob Pilocarpin analog oder peripherer wirkt, so war nur zu prüfen, ob nach völliger Nicotin-

lähmung der Vagusganglien Pilocarpin noch verlangsamend wirkt oder nicht.

Aus den Versuchen 1 u. 2 geht hervor, daß in einem Stadium der Nicotinvergiftung, in dem stärkster elektrischer Vagusreiz unwirksam ist, Pilocarpin noch Verlangsamung bis zum vollständigen Stillstand des Herzens hervorruft, ohne daß aber dabei etwa die elektrische Vagusreizung wieder wirksam wurde.

A. Versuche am Frosch.

Versuch 1. 2. XII. 1910. Frosch 100 g. Gefenstert. Die Gifte (Merck) direkt aufs Herz appliciert.

Zeit Uhr	Eingriff	Pulszahl in 30 Sek.	Bemerkungen
5,38		20	Vagus-Reiz bei R. A. 10 Stillstand
5,40		20	
5,41	Nicotin 1% 2 gtt		
5,42		16	dann Stillstand des ganzen Herzens durch 1′ 5″; dann eine Kontraktion des Ventrikels allein.
5,44			eine Ventrikelkontraktion
5,46		16	Vorhof beteiligt sich nicht an der Kontraktion; der Ventrikelkontraktion geht deutlich Kontrakt. des bulbus aort. vorher Vagus-Reiz R. A. 5 unwirksam
5,48		18	
5,50		20	Vorhof beginnt schwach zu schlagen
5,52	Pilocarpin. mur. 1c/00 1 gtt.		
5,53		16	
5,54		12	
5,55		10	Diastol. Stillstand 1 Min. lang. Vagus-Reiz R. A 10 unwirksam
5,56			
5,58		4	Kontraktion geht vom Sinus aus; Vorhof beteiligt sich nicht
6,10		4	
6,20		4	Vagus-Reiz R. A. 0 ohne Einfluß
6,27	Atropin. sulf 1%00 1 gtt.		
6,28		16	Vorhof beginnt zu schlagen
6,30		20	

Versuch 2. 10. XII. 1910. Frosch (Esculenta). Versuchsanordnung wie Versuch I.

Zeit Uhr	Eingriff	Pulszahl in 30 Sek.	Bemerkungen
12,15		24	Vagusreiz. bei R. A. 12 kompl. Stillstand
12,19	Nicotin 1% 1 gtt.		„ „ R. A. 15 Vorhof Stillstand
12,20		18	
12,26			Diastol. Herzstillstand
12,27			Beginn der regelmäßigen Kontraktion
12,29		10	Vagusreiz. bei R. A. 10: Kein Stillstand
12,31	Nicotin 2 gtt.		„ „ R. A. 7 : Stillstand
12,32			
12,34			Stillstand
12,35			Vagusreiz. bei R. A. 10 bringt das Herz zum Schlagen
12,38		13	
12,39		13	
12,43		14	Vagusreiz. bei R. A. 10: Verstärkung der Systole
12,45	Pilocarpin 1‰ 2 gtt.	13	Vagusreiz. bei R. A. 5 ohne Wirkung
12,46		10	
12,48		4	
12,52	Atropin	4	Vagusreiz. R. A. 0 unwirksam
12,56			
12,57		12	
1,07		14	

B. Versuche an Katzen.

Versuch 3. 10. XII. 1910. Katze 3700 g. Decerebriert.

Zeit Uhr	Eingriff	Mittlerer Blutdruck	Pulsfrequenz in 10 Sek.	Vaguseffekt
11,03	0	144	28	R. A. 17: Frequenzabn. auf 8 pro 10 sec.
11,18	0	124	26	
11,19	0,5 mg Pilocarpin mur. i. v.			
11,20		98	23	11,22 R. A. 15: Frequenzabn. auf 8 pro 10 sec.
11,22	4 mg Nicotin i. v.	222	27	
11,24		50	20	11,24 R. A. 10 unwirksam
11,28		52	20	
11,30		56	20	11,30 R. A. 5 unwirksam
11,32	0,5 mg Pilocarpin mur. i. v.			
11,33		48	15	
11,35		50	15	11,36 R. A. 5 unwirksam

Versuch 4. 16. XII. 1910. Katze 3 kg. Decerebriert.

Zeit Uhr	Eingriff	Blutdruck	Pulsfrequenz in 10 Sek.	Vagusreizeffekt
10,00		88	33	10,02 R. A. 15. Blutdruck
10,04		88	31	sinkt auf 64
10,06	0,5 mg Pilocarp i. v.	50	22	
10,08		70	30	
10,10	5 mg Nicotin	102	31	
10,12		50	28	10,14 R. A. 5 unwirksam
10,14		42	27	
10,16	5 mg Nicotin	40	24	
10,18		38	22	
10,20		42	22	10,20 R. A. 5 unwirksam
10,22	0,5 mg Pilocarp	22	18	
10,24		28	18	
10,26				R. A. 0 unwirksam.

In beiden Versuchen, in denen wir zunächst die noch eben wirksame Dose von Pilocarpin gaben, injizierten wir Nicotin, bis elektrische Vagusreizung völlig versagte; trotzdem wirkte auch in diesem Stadium die früher eben wirksame Pilocarpindose in unverminderter Stärke, ohne daß aber der Vagus elektrisch wieder erregbar geworden wäre. Das Ergebnis ist also identisch mit dem beim Frosch gewonnenen. Es besagt, daß auch nach völliger präganglionärer Lähmung die Reizwirkung des Pilocarpins noch in die Erscheinung tritt. Diese kann darum nicht durch Ganglienreizung bedingt sein, muß vielmehr ihren Sitz peripherer haben, analog dem Muscarin.

II. Sitz der vaguslähmenden Wirkung des Pilocarpins.

Nach diesem Ergebnis schien uns auch die Frage einer Revision bedürftig, ob die andre Pilocarpinwirkung, die sich darin äußert, daß die elektrische Reizung des Vagusstammes erfolglos wird, notwendigerweise dadurch bedingt sein muß, daß das Pilocarpin das „Zwischenstück" (präganglionär) lähmt, wie dies neuerdings Honda (4) auch für das Muscarin annimmt, oder ob nicht auch diese sog. vaguslähmende Wirkung einen peripheren Sitz hat.[1]) Einer derartigen Annahme widerspricht scheinbar der bereits erwähnte Befund von Meyer und Harnack, wonach bei Anwendung entsprechender Pilocarpindosen nur die elektrische Reizung des Vagusstammes nicht aber periphere Vagusreizung (Sinusreizung bez. Muscarin) erfolglos bleibt. Die

1) Anm. bei der Korrektur: Dafür könnte die Beobachtung Schmiedebergs (Grundriß 6. Auflage S. 184) angeführt werden, wonach Pilocarpin den sicher peripher sitzenden Muscarinstillstand am Froschherzen aufhebt.

erwähnten Versuche sind aber insofern nicht entscheidend, als sie nicht quantitativ durchgeführt sind, somit unentschieden lassen, ob der Unterschied in der Reaktion des durch Pilocarpin vergifteten Herzens gegenüber der Vagusstammreizung einer-, der Vagusendreizung andrerseits ein prinzipieller oder nur ein quantitativer ist, ob nicht etwa auch Sinusreizung bez. Muscarinwirkung, die weder unter sich, noch der elektrischen Vagusstammreizung ohne weiteres gleichzusetzen sind, durch Pilocarpin in analoger Weise wie die Vagusstammreizung abgeschwächt oder aufgehoben werden, wenn auch vielleicht erst später oder durch größere Pilocarpindosen. Eine Untersuchung in dieser Richtung schien um so aussichtsreicher, als jüngst bereits für das dem Pilocarpin so ähnlichwirkende Muscarin eine Abschwächung auch des Sinusreizeffektes nachgewiesen wurde (Jonescu (5).

A. Einfluß des Pilocarpins auf den Erfolg der Sinusreizung beim Frosch.

Die Versuche wurden derart ausgeführt, daß beim gefensterten Frosch (Esculenta) der Ventrikel an dem an der Rückseite der Herzspitze inserierenden Bändchen leicht suspendiert wurde, so daß die Rückseite des Herzens mit Atrioventricular grenze und dem Sinus völlig freilag. Es wurde regelmäßig an der Stelle gereizt, von der aus sich der Stillstand am leichtesten erzielen ließ. Das Pilocarpin wurde entweder subkutan appliziert oder aufs Herz direkt aufgeträufelt. Um den Sinus nicht zu ermüden, wurden die Reizschwellen nur grob bestimmt und zwischen den einzelnen Reizungen lange Pausen eingeschoben. Versuch 5 demonstriert das Ergebnis einer großen Zahl gleichsinniger:

Versuch 5. 4. VIII. 1911. Esculenta. Herz freigelegt.

10,25	Frequenz p. 15 Sek.:	17	Sinus-Reiz. R. A.	11:	kompletter Stillstand
10,35	„ „	17	„ „ „	12:	Verlangsamung
10,45	„ „	17	„ „ „	11:	kompletter Stillstand
10,45	2 Tropfen Pilocarpin mur. 1 Promille aufgeträufelt.				
10,50	Frequenz p. 15 Sek.:	12	Sinus-Reiz. R. A.	11—9:	unwirksam bezw. Verlangsamung
			„ „ „	8:	kompletter Stillstand
11,00	„ „	12	„ „ „	8:	„ „
11,20	„ „	15	„ „ „	10:	„ „
11,35	„ „	15	„ „ „	10:	
11,37	2 Tropfen Pilocarpin mur. 1 Promille aufgeträufelt.				
11,40	Frequenz p. 15 Sek.:	11	Sinus-Reiz. R. A.	7:	kurzer Stillstand
			„ „ „	8:	kompletter Stillstand
12,00	„ „	14	„ „ „	9:	„ „
12,20	„ „	14	„ „ „	10:	„ „
3,20	„ „	18	„ „ „	11:	„ „

Der Versuch zeigt, daß unter dem Einfluß von Pilocarpin auch der Effekt der Vagusendreizung (Sinusreizung) stark abgeschwächt wird. Auch diese Abschwächung ist wie die des Vagusstammes reparabel und läßt sich beliebig oft wieder herbeiführen.

Hiernach sind wir also nicht mehr gezwungen, die sog. vaguslähmende Wirkung, wie bisher ins Zwischenstück zu verlegen, sondern müssen schließen, daß das Pilocarpin bei entsprechender Dosierung gegen alle Arten der Vagusreizung das Herz unempfindlicher macht.

Es ist jetzt noch die Frage zu erörtern, wodurch der quantitative Unterschied in der vagusstamm- und vagusendlähmenden Wirkung des Pilocarpins bedingt ist. Wir sahen in zahlreichen Versuchen, daß der Vagusstamm bereits schwächer erregbar war zu einer Zeit, wo der Effekt der Sinusreizung nicht oder nicht merklich abgeschwächt war, und unerregbar wurde zu einer Zeit, wo Sinusreizung noch immer, wenn auch wesentlich weniger Erfolg hatte. Wir glauben diese Differenz damit erklären zu können, daß bei Vagusstammreizung im Gegensatz zur Sinusreizung die der Vaguswirkung antagonistischen Acceleransfasern mitgereizt werden, deren Effekt sich umsomehr geltend machen muß, je mehr der Erfolg der Reizung der verlangsamenden beeinträchtigt wird.

B. Einfluß des Pilocarpins auf den Erfolg der Muscarinreizung beim Warmblüter.

Nachdem wir festgestellt haben, daß auch der Erfolg der Sinus- also einer Vagusendreizung durch Pilocarpin beeinträchtigt wird, schien uns eine Methode gegeben zur Prüfung, ob wir im Muscarin ein vagusendreizendes Mittel haben oder nicht. Im ersteren Fall müßte auch der Erfolg der Muscarinreizung durch Dosen von Pilocarpin, die den Erfolg sonstiger Vagusreizung abschwächen, beeinträchtigt werden. Zu diesem Behuf stellten wir Versuche an Katzen und Kaninchen an.

Wir gingen derart vor, daß wir bei dezerebrierten Tieren zuerst die eben noch wirksame Dose des Muscarins feststellten. Dann vergifteten wir mit Pilocarpin so lange, bis der Vagus nur noch auf stärkste Ströme ansprach und prüften wiederum die Muscarinwirkung. Als Präparate dienten Pilocarpinum muriaticum Merck und Muscarin. mur. syntheticum Gehe. Als Beispiel diene

Versuch 6. 6. II. 1911. Katze 3000 g. Großhirn zerstört.

Zeit Uhr	Eingriff	Blutdruck [1]	Pulszahl in 8 Sek.	Vagusreizeffekt
10,00	0	176	24	
10,01				R. A. 14: Blutdruck von
10,02		166	38	176 auf 160
10,03	**0,5 mg Muscarin**	**80**	34 [2]	
10,07		152	34	
10,08				R. A. 14: Blutdruck von
10,10		192	38	152 auf 130
10,12	0,1 mg Muscarin	134	36	
10,15	6 mg Pilocarpin	94	24	
10,18		112	24	
10,19				R. A. 10: Keine Senkung
10,22		130	28	
10,24	0,1 mg Muscarin	126	28	
10,25	**0,5 mg Muscarin**	**126**	26	
10,26	1 mg Muscarin	126	26	
10,28				R. A. 6: Blutdruck von
10.50		114	26	124 auf 162
10,52	**1 mg Muscarin**	**86**	20	

Versuch 7.

21. I. 1911. Kaninchen 1700 g. Urethan 1,5 g per rectum.

Zeit Uhr	Eingriff	Blutdruck	Puls-frequenz	Vagusreizeffekt
10		90	30	
10,10	0,05 mg Muscarin	84—56	32—27	
10,20		80	30	
10,21	0,05 mg Muscarin	80—50	30—24	
10,30	2 mg Pilocarpin	86—40	37—16	16,40 V. R. R. A. 18: Blut-
10,40		108	24	druck steigt
10,41	0,1 mg Muscarin	108—100	24—21	
10,45		110	26	
10,46	0,2 mg Muscarin	110—90	26—18	
11,10		132	20	
11,12	0,2 mg Muscarin	132—64	20—8	

1) Die Blutdruckangaben nach Muscarin bedeuten den tiefsten Stand.

2) Nach sehr kleinen Muscaringaben tritt wie nach schwacher Vagusreizung oft nur oder wesentlich die negativ inotrope Wirkung in die Erscheinung.

Die Versuche lehren, daß nach entsprechenden Pilocarpindosen selbst sehr große Muscaringaben keine oder nur geringfügige Wirkung haben; es verhält sich also Muscarin analog der Vagusendreizung.

III. Ursache der Unerregbarkeit des Herzens für die Vagusreizung unter dem Einfluß von Pilocarpin.

Ebenso wie nach Muscarin (Jonescu, Honda, Schott 7) läßt sich auch nach kleinsten Dosen Pilocarpin bez. bei einem bestimmten Grad der Vergiftung eine Verstärkung des Erfolges der Vagusreizung feststellen (Marshall 6). Nach größeren Gaben bez. in fortgeschrittenem Stadium der Vergiftung ist dann der Vaguseffekt aufgehoben oder abgeschwächt. Früher faßte man diese Wirkung als „Lähmung" auf und setzte sie in Analogie zu einer großen Zahl gleichartiger pharmakologischer Erfahrungen, wonach das gleiche Gift oft erst reizend dann lähmend wirkt. Diese Auffassung ist aber nicht mehr zulässig. Einmal sehen wir in Übereinstimmung mit vielen anderen Beoachtungen, daß die Unerregbarkeit des Vagus in ein Stadium fällt, in dem gleichzeitig eine durch Atropin zu behebende Pulsverlangsamung besteht. Ferner kommt die Unerregbarkeit des Vagus auch nach Eingriffen zustande, die wie z. B. intracardiale Drucksteigerung, unmöglich als lähmende aufgefaßt werden können. Vielmehr scheint es uns richtig auch bezüglich der Pilocarpinwirkung, uns der experimentell gut gestützten Auffassung von Rothberger und Winterberg (9) anzuschließen, wonach die Erfolglosigkeit der Vagusreizung nach gewissen Eingriffen und Mitteln, die scheinbar wirken wie Vagusreizung, bedingt ist nicht durch Vaguslähmung, sondern durch Verlust der Anspruchsfähigkeit des Herzens für Vagusreiz. Dieser soll dadurch verursacht sein, daß unter dem Einfluß dieser Eingriffe und Mittel gesteigerte Reizbarkeit des Herzens (Jonescu loc. cit.) und meist Kammerautomatie eintritt (Rothberger und Winterberg, vgl. auch Lohmann 11); diese aber ist nicht, bez. wenig beeinflußbar durch Vagusreizung.

Die Ergebnisse von Rothberger und Winterberg wurden allerdings nur an Warmblütern gewonnen. Wir konnten nun auch an Fröschen nach Pilocarpin im Stadium, da der Vagus nicht mehr erregbar war, mitunter eine Änderung der normalen Schlagfolge beobachten. Andrerseits registrierten wir aber auch häufig genug im Stadium der Vagusunerregbarkeit völlig normalen Ablauf der Herzbewegung[1]). Ob auch in diesen Fällen infolge der Pilocarpin-

1) Auch nach intracardialer Drucksteigerung durch Aortenabklemmung vermißten wir einen abnormen Ablauf der Herzbewegung.

wirkung gesteigerte Reizbarkeit des Herzens besteht, die sich vielleicht nicht nur in Kammerautomatie zu äußern braucht, lassen wir in suspenso.

Ergebnisse:

1. Die Verlangsamung der Herzaktion nach Pilocarpin kommt auch nach kompletter Nicotinlähmung der präganglionaren Vagusfasern zustande: sie hat also einen peripheren Angriffspunkt.

2. Durch entsprechende Dosen von Pilocarpin wird nicht nur der Erfolg der vagusstamm-, sondern auch der Vagusendreizung (Sinusreiz und Muscarin) abgeschwächt bez. aufgehoben. Demnach ist auch der Sitz der sog. „vaguslähmenden" Pilocarpinwirkung peripher.

Literaturverzeichnis.

1. Harnack und Meyer: ds. Arch. Bd. 12. S. 366. 1880.
2. Langley und Dickinson: Journ. of physiol. Bd. 11. S. 265. 1890.
3. Anderson: Journ. of physiol. Bd. 33. S. 414. 1905—6.
4. Honda: ds. Arch. Bd. 64. S. 72. 1910.
5. Jonescu: ds. Arch. Bd. 60. S. 154. 1909.
6. Marshall: Journ. of physiol. Bd. 31. S. 120. 1904.
7. Schott: ds. Arch. Bd. 65. S. 239. 1911.
8. Weinzweig: Dubois Arch. f. Physiol. S. 527. 1882.
9. Rothberger und Winterberg: Pflügers Arch. Bd. 132. S. 233. 1910.
10. Dixon: Manual of pharmacology. S. 87. London 1906.
11. Lohmann: Dubois Arch. f. Physiol. S. 431. 1904.

XXV.

Bemerkung zu der Mitteilung von Wilenko:

Zur Wirkung intravenöser Einspritzungen von konzentrierten Salz- und Zuckerlösungen.

In diesem Archiv Band 66, p. 143.

Von

Frank P. Underhill.

(From the Sheffield Laboratory of Physiological Chemistry, Yale University).

In einer vor kurzem erschienenen Mitteilung von Wilenko (1) „Zur Wirkung intravenöser Einspritzungen von konzentrierten Salz- und Zuckerlösungen" findet sich folgende Fußnote: „Bei der von Bock und Hoffmann entdeckten, dann von Brown und Fischer näher studierten Glykosurie nach intravenöser Einführung von verdünnten Kochsalzlösungen dürfte es sich um einen ähnlichen Mechanismus handeln. Allerdings fehlen die Bestimmungen des Blutzuckers" (2). Dieser letzte Satz ist unrichtig. Derartige Bestimmungen wurden schon 1906 von Closson und mir (3) veröffentlicht in unserer Arbeit „The Mechanism of Salt Glycosuria". Die dort angegebenen Versuche beweisen, daß Natriumchlorid in M/6 bis M/2-Lösungen, in die Ohrvene von Kaninchen eingespritzt, eine beachtenswerte Hypoglykämie hervorruft mit gleichzeitiger Diurese und Glykosurie. Im Gegensatz zu der Ansicht von Fischer (4) haben wir das Auftreten von Zucker im Harn und die gleichzeitige Hypoglykämie einem Einfluß auf die Niere zugeschrieben, wobei die Permeabilität der Niere gesteigert ist. Die Durchlässigkeit der Niere kann durch Einspritzung einer Mischung von Natrium- und Calciumchlorid vermindert werden, wie durch den verminderten Harnfluß und die verminderte oder aufhörende Ausscheidung von Zucker bewiesen ist.

Ein weiterer Beweis, daß diese Form der Glykosurie renalen Ursprungs ist, liegt in der Beobachtung, daß während des Auftretens des Zuckers im Harn Hypoglykämie in Erscheinung tritt, obwohl der Zuckergehalt des Blutes normal bleibt oder sogar Hyperglykämie

erscheint, sobald die Ausscheidung von Zucker im Harn durch Einspritzung einer Mischung von NaCl und CaCl inhibiert wird. Anderseits ruft die Einspritzung von NaCl in den cerebralen arteriellen Kreislauf Glykosurie ohne Polyurie, aber mit gleichzeitiger Hyperglykämie hervor. Der erhöhte Zuckergehalt des Blutes kann Störungen der Atmung, Dyspnoe infolge Einbringens des NaCl, zugeschrieben werden. Die Einrichtung, wodurch die durch die NaCl-Einspritzung hervorgerufene Glykosurie reguliert wird, hängt deshalb von der Art der Einführung des Salzes ab.

Es muß betont werden, daß die oben zitierten Schlußsätze auf Versuchen beruhen, in welchen man viel weniger konzentrierte Chlornatriumlösungen anwandte, als die von Wilenko angegebene. Ich möchte keineswegs ohne weitere Versuche meine Schlüsse auf konzentrierte Lösungen übertragen. Die Absicht dieser kurzen Mitteilung ist, hervorzuheben, daß schon vor Wilenkos Arbeit Beobachtungen über den Zuckergehalt des Blutes während der Salzglykosurie mitgeteilt worden sind.

Literaturverzeichnis.

1. Wilenko: Archiv für eperimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1911, 66, p. 143.

2. Wilenko: Ibid. p. 150.

3. Underhill und Closson: American Journal of Physiology, 1906, 15, p. 321. Siehe auch Underhill und Kleiner: Journal of Biological Chemistry: 1908, 4, p. 395.

4. Fischer: Archiv für die gesamte Physiologie, 1905, cvi, p. 80 und 1905, cix, p. 1.

XXVI.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Über die Zirkulation in der Lunge und deren Beeinflussung durch Über- und Unterdruck.

Von

M. Cloetta.

(Mit 12 Abbildungen und 16 Kurven.)

Als ich mit Hilfe der von mir beschriebenen Methodik der Lungenplethysmographie[1]) den Einfluß einiger Medikamente auf die Lungenzirkulation studieren wollte, mußte ich erkennen, daß die experimentellen Grundlagen für solche Versuche nicht ausreichten. Es ergaben sich nämlich bedeutende Ungleichheiten an den Kurven im Verlauf der Experimente, sodaß von einwandfreier Registrierung nicht die Rede sein konnte. Diese Ungleichheiten waren nicht etwa bedingt durch Fehler meiner Methodik, sondern sie hatten ihre Ursache in der ungenügenden Kenntnis der Physiologie der Lungenzirkulation. Es zeigte sich nämlich, daß von derselben Lunge ganz verschiedene Pulskurven, sowohl nach Form als auch nach Größe der Ausschläge erhalten wurden, je nach der Art des Druckes, der auf der Innen- oder Außenfläche der Lunge lastete. Leider gab auch die Literatur hierüber keinen befriedigenden Aufschluß, denn die vorhandenen Angaben über Lungenzirkulation sind entweder an ausgeschnittenen Lungen gemacht und dadurch im Werte recht fraglich, oder sie sind mit so komplizierten Eingriffen am Tier verbunden, daß die Verhältnisse keineswegs mehr physiologisch zu nennen sind. Trotz der vielen Arbeit, die zum Teil von den berufensten Autoren auf die Lösung dieser Fragen verwendet wurde, liegen diese Verhältnisse nicht klar und es erscheint daher begreiflich, wenn die Literatur über die Lungenzirkulation von Widersprüchen voll ist. Ich hielt es deshalb für notwendig, namentlich mit Rücksicht auf meine neue Metho-

1) Cloetta. Dieses Archiv. Bd. 63 p. 147.

dik der Lungenplethysmographie, erst die physiologischen Grundlagen für die Pharmakologie der Lungenzirkulation dadurch zu schaffen, daß ich den Einfluß jener Methodik auf die bisher gefundenen Resultate der Lungenzirkulation feststellte. Ich konnte dabei von vornherein die Hoffnung hegen, daß vielleicht mit der neuen Arbeitsweise sich auch neue Gesichtspunkte ergäben, die eine Aufklärung der vorhandenen Widersprüche über die Lungenzirkulation in Aussicht stellen könnten. Ist es ja doch meistens so, daß die einzelnen Beobachtungen guter Experimentatoren an sich richtig sind, und daß nur der Einfluß der Bedingungen, unter denen sie ausgeführt worden sind, nicht oder unrichtig in Rechnung gestellt wird. Meine diesbezüglichen Untersuchungen haben sich dann im Verlauf von 2 Jahren mehr und mehr ausgedehnt und so ist nicht nur eine Prüfung der physiologischen Verhältnisse entstanden, sondern ich bin auch auf die pathologischen Zustände beim Pneumothorax und zuletzt auf die therapeutischen Versuche, wie sie heute als Überdruck- und Unterdruckverfahren bekannt sind, eingegangen, weil gerade durch das Studium der hierdurch gesetzten Veränderungen wieder die physiologischen Kenntnisse gefördert und erweitert wurden.

Es haben sich denn auch bei diesen Untersuchungen recht interessante Dinge ergeben, so daß ich heute unter dem Druck der Tatsachen meine eigenen Anschauungen über Lungenzirkulation, die wahrscheinlich mit den landläufigen übereinstimmten, erheblich zu modifizieren genötigt bin. Wahrscheinlich wird noch mancher etwas skeptisch meinen Ergebnissen gegenüberstehen; aus demselben Gefühle heraus habe auch ich die Experimente immer wieder und an verschiedenen Tierarten wiederholt. Auch hatte ich einige Male das Vergnügen, erfahrene auswärtige Kollegen als Zuschauer begrüßen zu dürfen und deren Urteil anzuhören, so daß ich persönlich nunmehr von der Richtigkeit meiner Auffassung überzeugt bin. Hiezu trug nicht wenig bei, daß meine experimentell gewonnenen Tatsachen in trefflicher Weise gestützt wurden durch die histologischen Untersuchungen, welche mein kritischer Kollege Ruge ausführte und deren Resultate wir eingehend miteinander geprüft haben. Für die technisch-physikalische Seite der Fragen hat sich in liebenswürdiger Weise Herr Prof. Stodola interessiert.

Experimentelle Methodik.

An dem von mir früher beschriebenen Verfahren der Lungenplethysmographie habe ich noch einige Verbesserungen und für die speziellen Zwecke notwendige Ergänzungen angebracht. An Stelle

der zwei halbkreisförmigen Glasscheiben, die zur Abdichtung der Membran des Plethysmographen dienten, habe ich nur eine von nebenstehender Form (Fig. 1) angewendet, da deren Einführung und Fixierung viel leichter ist. Es muß dann nur der Ausschnitt gut mit Vaselin abgedichtet werden. Es hat sich ferner erfreulicherweise gezeigt, daß mit der Methode sich eine so gute Dichtung erzielen läßt, daß bedeutende Plus- und Minusdrucke in dem Plethysmographen erzielt werden können, ohne daß die Zirkulation der Lunge darunter leidet. Dadurch ist auch zum ersten Mal die Möglichkeit gegeben, die Lunge bei jedem beliebigen Blähungszustand unter Erhaltung der natürlichen Zirkulation zu untersuchen. Mit dieser Methode läßt sich der betreffende Zustand der Lunge dabei beliebig lange aufrecht erhalten, so daß man mit Muße alle Phasen von der Atelektase bis zur völligen Lungenblähung in ihrem Einfluß auf die Zirkulation untersuchen kann. Um die auf die Lungeninnen- und -außenfläche wirkenden Kräfte genau messen zu können, wurden Wassermanometer eingeschaltet, von denen das eine mit der Trachealkanüle verbunden, den Druck anzeigte, unter dem die Bronchialluft resp. der in die Trachea einströmende Sauerstoff stand[1]), während das andere mit dem Plethysmographen direkt verbunden war, so daß auch hier stets abgelesen werden konnte, ob die Lunge durch einen Minusdruck an der Oberfläche aufgebläht oder durch einen Plusdruck zusammengepreßt wurde. In einzelnen Versuchen wurden auch beide Lungen in Plethysmographen eingeschlossen und die von den letztern ausgehenden Schläuche mittels eines T-Rohres mit dem Manometer verbunden, so daß auf beide Lungenoberflächen derselbe positive oder negative Druck ausgeübt werden konnte. Die Pulsationen der Lunge im Plethysmographen wurden, wie früher beschrieben, auf einen feingehenden Pistonrecorder übertragen, und zwar geschah dessen Einschaltung entweder direkt hinter dem Wassermanometer, so daß dann eigentlich die Schwankungen der Wassersäule registriert wurden oder es wurde vor demselben im T-Rohr eine Abzweigung zum Pistonrecorder erstellt, und nachdem der ent-

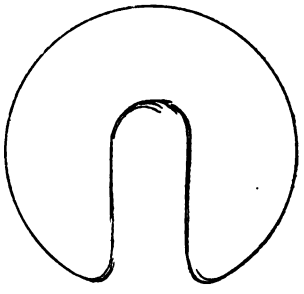


Fig. 1.

1) Es muß auch hier wieder betont werden, daß nur Bomben mit ganz genau einstellbarem Reduzierventil mit Finimeterschraube verwendet werden dürfen, da sonst nie eine konstante Zufuhr erzielt werden kann.

sprechende Druck im Plethysmographen eingestellt worden war, das Manometer abgeschlossen und nun die Lungenpulsation direkt durch den Pistonrecorder registriert.

Für die Versuche mit dem Plethysmographen eignen sich am besten Katzen wegen ihres schlanken, langen Thorax. Gewöhnlich habe ich die rechte Lunge gewählt, weil sie ca. 1/3 größer ist als die linke und dementsprechend etwas bessere Ausschläge gibt. Von Hunden kann man nur Tiere mit langem Torax gebrauchen, am besten sind schlanke Foxterrier oder Dobermänner. Kaninchen verwendete ich nur ausnahmsweise und zur Kontrolle der bei andern Tieren erhaltenen Resultate. Sollen beide Lungen in den Plethysmographen eingeschlossen werden, so muß man sich mit der Resektion der beiden Thoraxhälften möglichst beeilen, da die Tiere wegen der starken Abkühlung den Eingriff nicht auf die Dauer gut überstehen. Es ist bei der doppelseitigen Plethysmographie oft recht schwierig, beidseitig eine vollendete Abdichtung des Plethysmographen zu erzielen, namentlich wenn man stärkere negative Drucke auf die Lunge ausüben will; sehr oft reißt dann bald auf der einen oder andern Seite an irgendeiner Stelle die Vaselindichtung etwas ein und es braucht oft viel Geschick und Geduld, um gute Resultate zu erhalten. In einzelnen Fällen erwies es sich als unbedingt notwendig, auch die Druckverhältnisse im rechten Ventrikel kennen zu lernen, da eine Verwendung der Arteria pulmonalis zur Druckmessung nach der ganzen Versuchsanordnung nicht gut durchführbar war und auch nicht so guten Aufschluß erteilt hätte. Da es sich hiebei stets um länger dauernde Experimente handelte, so konnte die Methode der Einführung offener Kanülen in den rechten Ventrikel nicht in Betracht kommen wegen der steten Gerinnungsgefahr. sondern es mußten elastische Herzsonden verwendet werden. Die Anwendung derselben war natürlich auf Hunde beschränkt, da man durch die engen Venen der Katzen solche Sonden nicht einführen kann und der Herzbeutel oder Herzteile direkt nicht eröffnet werden durften. Die elastische Sonde wurde vor ihrer Einführung sorgfältig mit Wasser gefüllt, damit bei der Diastole durch die zurückfließende Menge die elastische Kapsel der Sonde rasch und sicher wieder ausgedehnt werde. Zur Registrierung der Pulsationen wurde ein Hürthlesches Torsionsmanometer gebraucht. Man erhält so ganz ausgezeichnete Druckkurven des rechten Ventrikels. Die Einführung geschah stets von der rechten Iugularis aus; die Prozedur selber verursacht nicht die geringste Zirkulationsstörung; es treten für ein paar Sekunden manchmal Vaguspulse auf mit leichter Senkung des arteriellen Druckes, doch gleicht sich

sofort alles wieder aus, sowie die Kanüle gut liegt und der arterielle Druck, der stets in der linken Carotis gemessen wurde, bleibt dann ganz konstant; um die Störung im Spiel der artico-ventrikulären Klappe möglichst gering zu machen, hatte die Sonde nur einen Durchmesser von $2^1/_2$ mm. Ob im Einzelfalle mehr eine Stenose oder eine Insuffizienz erzeugt wird, kann ich nicht angeben, jedenfalls war die Störung bei gutem Sitz der Sonde eine minimale.

Mitunter war es auch gar nicht notwendig, die Pulsationen der Lunge selber aufzuschreiben, wohl aber die Lungen unter beliebigen positiven oder negativen Druck sowohl von der Trachea als von der Pleura aus zu setzen und dabei gleichzeitig die Druckverhältnisse im rechten Ventrikel und in der Carotis zu studieren. Für diesen Zweck habe ich eine Vereinfachung der Methode eingeführt, indem ich den normalen Thorax als Plethysmographen verwendete. Es wurde in jede Thoraxhälfte luftdicht eine Kanüle sorgfältig so eingeführt, daß weder Lunge noch Herzbeutel verletzt werden. Man muß deshalb auch nach jedem solchem Experiment sich stets durch die Sektion vergewissern, daß alle Registrierteile in Pleuren und Herz richtig gelegen haben und bei Blähung der Lunge nicht verschlossen werden konnten; um letzteres tunlichst zu vermeiden, müssen die Kanülen nahe dem Sternum eingeführt werden, da die Lunge bei der inspiratorischen Blähung zunächst längs der seitlichen Thoraxwand sich emporschiebt, wie man das in den gläsernen Plethysmographen sehr hübsch beobachten kann. Für diese zuletzt besprochenen Experimente eignen sich nur Hunde mit breitem starrem Thorax, da sonst bei Erzeugung eines negativen Druckes in den Pleuren leicht die Thoraxwand etwas einsinkt. Um dies letztere im Zweifelsfalle sicher zu verhindern, wurden bei einzelnen Hunden zuerst die Rippen im vorderen Drittel subpleural umstochen, die Faden geknotet, die einzelnen Enden derselben auf einer Seite zusammengebunden, so daß ein gemeinsamer Zügel entstand, der dann mit einem konstanten Gewichtzug verbunden, das Einsinken der Thoraxwandung bei negativem Druck in der Pleura sicher verhinderte. Nicht ganz vermeiden läßt sich dabei allerdings eine geringe Vorwölbung des Zwerchfells in den Thorax bei negativem Druck. An Hand dieser dargelegten Methodik war es möglich, alle in Betracht kommenden Variationen zu erzielen und so ein Bild von der Zirkulation in der Lunge unter den verschiedensten Verhältnissen zu bekommen, so daß schließlich ein abgerundeter Gesamteindruck resultieren mußte. Dabei möchte ich nochmals hervorheben, daß die Zirkulation stets in durchaus normaler Weise erhalten wurde, so daß in dieser Hinsicht keinerlei Kunstprodukte vorliegen.

Über die Beziehungen zwischen Luftgehalt und Zirkulation in der Lunge.

Nach diesen einleitenden Angaben über die Methodik will ich zu den mit ihr erzielten experimentellen Ergebnissen übergehen. Wie schon angedeutet, war die Ursache für diese Untersuchung folgende Beobachtung: ist eine Lunge im Plethysmographen richtig eingeschlossen, so sieht man durch das Glas hindurch sehr hübsch die Pulsationen des respiratorisch absolut ruhigstehenden Organs; werden diese graphisch registriert, so fällt auf, daß bei gleichbleibendem Aortendruck diese Pulsationen sehr verschieden groß ausfallen, und zwar hängt dieser Wechsel, wie sich bald zeigte, ausschließlich von dem Blähungszustand der Lunge ab. Da nun bis zu einem gewissen Grad ja jedenfalls die Größe der Pulsationsausschläge proportional geht der Größe der Blutwelle, welche die Lunge durchflutet, so war damit wiederum die Frage nach der Beziehung zwischen Lungenblähung und Zirkulation aufgerollt, eine Frage, die ja schon eine stattliche Zahl Bearbeiter gefunden hat. Wer sich für das Détail der hier in Betracht kommenden Arbeiten interessiert, sei auf die gründliche Zusammenstellung von R. Tigerstedt[1]) verwiesen; es wird dort auseinandergesetzt, wie zuerst Poiseuille[2]) nach Experimenten an ausgeschnittenen Lungen, die er von der Trachea aus aufblähte oder zusammenfallen ließ, den Satz aufstellte, daß die geblähte Lunge weniger Blut durch die Gefäße lasse als die kollabierte. Wenn dann auch andere Autoren, wie Quinke und Pfeiffer[3]), allerdings aus andern Gründen als Poiseuille, ferner Funke und Latschenberger[4]) Bowditsch und Garland[5]) sich ebenfalls der Ansicht anschlossen, daß bei der natürlichen Inspiration die Durchblutung der Lungengefäße eher weniger günstig sei als bei der Exspiration, so ist zu den hiefür grundlegenden Versuchen zu bemerken, daß erstens Durchblutungsversuche post mortem an einem so subtilen Organ, mit einem so kolossalen Kapillarnetz recht fragwürdige und unsichere Resultate ergeben müssen, und daß ferner die Aufblähung der Lunge von der Trachea aus eine ganz andere physikalische Grundlage schafft oder wenigstens schaffen kann, als die Ansaugung der Lunge durch negativen Druck im Pleuraraum. Es sind denn auch gegen

1) R. Tigerstedt, Ergebnisse der Physiologie, Bd. II. 1903.

2) Poiseuille, C. R. de l'Académie des Sciences. 41. 1855.

3) Quinke und Pfeiffer, Arch. f. Anat. und Physiol. 1871. p. 90—116.

4) Funke und Latschenberger, Arch. f. die ges. Physiologie. 15. p. 405—429. 1877.

5) Bowditsch und Garland, Journ. of Physiol. 2. p. 91—109. 1879.

diese Anschauung eine ganze Reihe von Autoren aufgetreten, wie Lichtheim[1]), Kowalewsky[2]) und Mislawsky[3]), Zuntz[4]), Heger[5]), de Jager[6]), Mosso[7]) (zitiert nach Tigerstedt), welche experimentell den Beweis dafür erbrachten, daß die Auffassung von Poiseuille und seiner Nachfolger unrichtig sei, so daß auch R. Tigerstedt seine Ansicht dahin zusammenfaßt: „daß es nunmehr wohl als endgültig festgestellt zu erachten ist, daß sich die Lungengefäße bei der natürlichen Inspiration erweitern und bei der natürlichen Exspiration verengern.“ Allerdings kam Sauerbruch[8]) bei seinen Versuchen über den Pneumothorax zu der Überzeugung, daß die kollabierte Lunge besser durchblutet werde als die geblähte, eine Annahme, die er zur Erklärung der Pneumothoraxfolgen heranzieht (vgl. auch die Arbeiten Sackur[9]) über den Pneumothorax). Entgegen dieser Ansicht von klinischer Seite hat sich neuerdings in einer ausführlichen Untersuchung auch Bruns[10]) den Tigerstedtschen Folgerungen angeschlossen.

Da aber meine ersten Versuche mit der Lungenplethysmographie starke Zweifel an der Richtigkeit dieser fast allgemein geltenden Auffassung aufkommen ließen, entschloß ich mich zu einer gründlichen experimentellen Bearbeitung zunächst der Frage: In welchem Zustand ist die Lunge am besten durchblutet? Ich versuchte dies zunächst durch die Plethysmographie zu entscheiden und will gleich einige diesbezügliche Experimente folgen lassen.

Versuch vom 29. XII. 1910. Katze 3120 g. Aether-Curare-Atropin-Narkose. Beide Thoraxseiten reseziert und die Lungen in passende Plethysmographen eingeschlossen. Die linke Carotis mit dem stark gedämpften Hg-Manometer verbunden, so daß nur der mittlere Druck verzeichnet wird, daneben die Carotispulse ungedämpft durch ein Torsionsmanometer auf-

1) Lichtheim, Die Störungen des Lungenkreislaufes und ihr Einfluß auf den Blutdruck, Berlin 1876.

2) Kowalewsky, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1877. p. 416—434.

3) Mislawsky, Protokoll d. Ges. d. Naturfr. in Kazan. 1878.

4) Zuntz, Arch. f. d. ges. Physiolog. 17. p. 374—412. 1878.

5) Heger, Recherches sur la circulation du sang dans les poumons. Bruxelles 1880.

6) de Jager, Arch. f. d. ges. Physiol. 20. p. 426. ib. 27. p. 152. ib. 33. p. 17.

7) Mosso, Über den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig 1881. p. 148.

8) Sauerbruch, Mitteilg. a. d. Grenzgebieten. Bd. 13. H. 3. 1904.

9) Sackur, Zeitschr. f. kl. Med. B. 29 u. Virchows Arch. B. 150.

10) O. Bruns, Über Folgezustände beim einseitigen Pneumothorax. Habilitationsschrift. Marburg 1909.

geschrieben. Zeitschreibung = 1/2 Sekunde. Die Resultate sind dargestellt auf Fig. No. 2. Die oberste Kurve gibt die Pulsationen der Lungen im Plethysmographen wieder, und zwar von links nach rechts gelesen, zuerst bei einem Tracheal-Sauerstoff-Druck von 1,5 cm H_2O und Atmosphärendruck auf der Lunge im Plethysmographen, so daß die Lunge nur ca. 1/3 der normalen Inspirationsausdehnung zeigt; bei der zweiten Kurve ist der Trachealdruck derselbe geblieben, dagegen ist die Lunge durch einen nega-

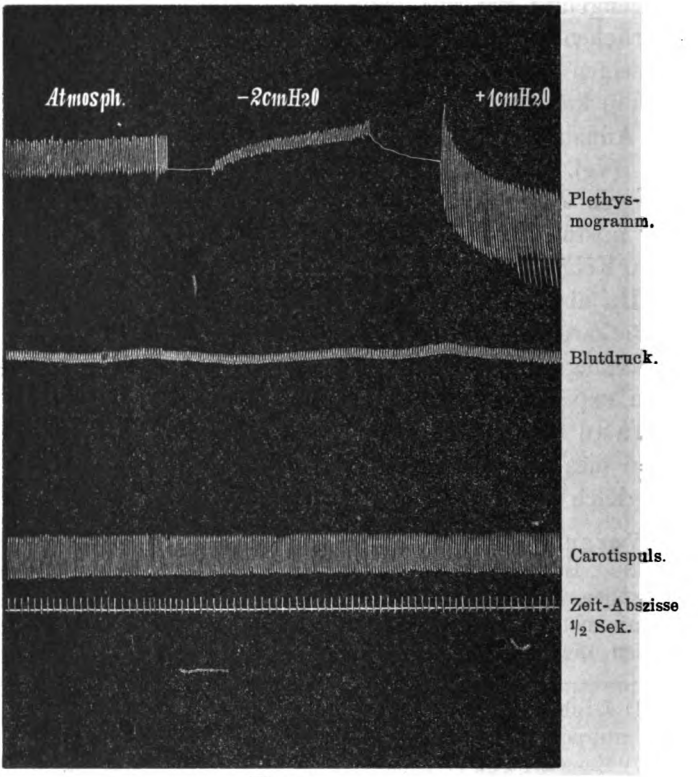


Fig. 2.

tiven Druck von 2 cm H_2O im Plethysmographen bis zu 2/3 der normalen Inspirationsdehnung gebläht worden und bei der dritten Kurve ist bei gleichem Trachealdruck der negative Druck auf der Lungenoberfläche in einen positiven von 1,0 cm H_2O verwandelt worden, so daß die Lunge kollabiert erscheint.

Fig. 3. Genau dieselbe Versuchsanordnung wie vorher. Bei der ersten Kurve ist die Lunge auf 2/5 der normalen Inspirationsgröße gebläht, durch einen Trachealdruck von 2 cm H_2O bei Atmosphärendruck im Plethysmographen; bei der zweiten Kurve ist die Lunge auf 4/5 der Inspira-

tionsgröße infolge eines negativen Druckes von 2,5 cm H_2O gebläht; bei der dritten Kurve steht auf der Lungenoberfläche ein positiver Druck von 0,5 cm H_2O, so daß dieselbe wieder auf $^2/_5$ des Inspirationsvolumens reduziert ist, welches sich dann noch weiter auf ca. $^1/_3$ verkleinert durch Erhöhung des positiven Druckes im Plethysmographen auf 1 cm H_2O. Trotz dieser Differenzen in der Lungenpulsation zeigt weder Höhe des Blutdruckes noch Art der Carotispulse irgendeine Änderung.

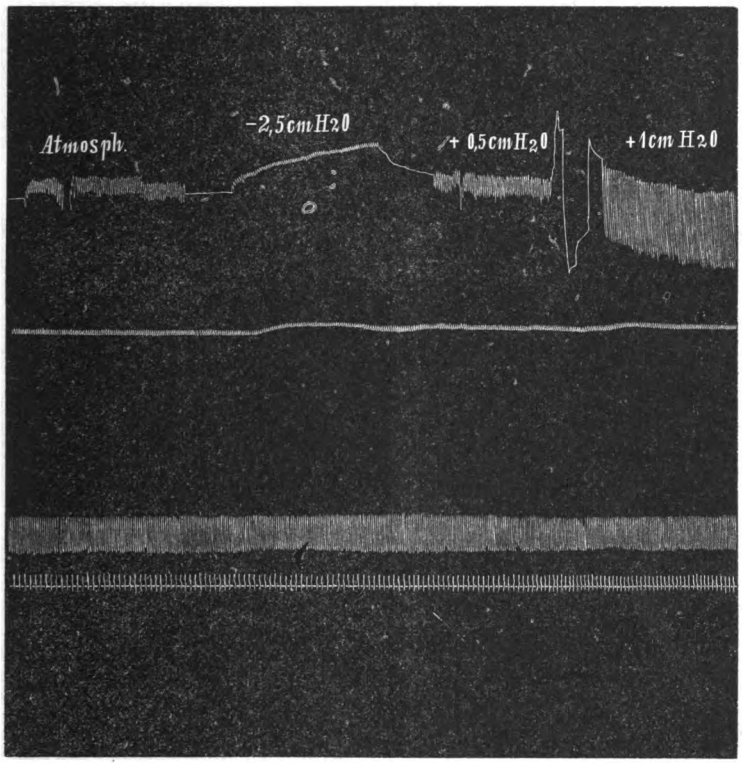


Fig. 3.

Fig. 4. Dieselbe Versuchsanordnung. Um ein für allemal festzustellen, daß der Sauerstoff als solcher hiebei keinerlei besondere Rolle spielt, wurde derselbe Versuch gemacht, erst mit Sauerstoffzufuhr zur Trachea und dann plötzliche Umschaltung auf Luftzufuhr aus einem großen Gasometer. Der Trachealdruck ist wieder konstant 2,0 cm H_2O; bei der ersten Kurve Atmosphärendruck im Plethysmographen, bei der zweiten ein positiver Druck von 1 cm H_2O. Dann wird auf Luft umgestellt und genau dasselbe wiederholt. Man kann wohl sagen, daß die Resultate mit beiden Gaszufuhren ganz identisch sind. Leider hat im ersten Teil der Kurve das Torsionsmanometer nicht vollgeschrieben.

Versuch vom 6. II. 1911. Katze 5000 g. Äther-Curare-Narkose. Beide Lungen im Plethysmographen eingeschlossen; Carotis mit Hg-Manometer. Fig. 5. Die erste Kurve oben ist gewonnen bei einem Trachealdruck von 1,5 cm H_2O, wobei die Lunge ca. $^1/_3$ der normalen Inspirationsgröße zeigte; die zweite Kurve bei nur 0,5 cm H_2O Trachealdruck, wodurch die Lunge mehr kollabierte; beide Male war Atmosphärendruck im Plethysmographen.

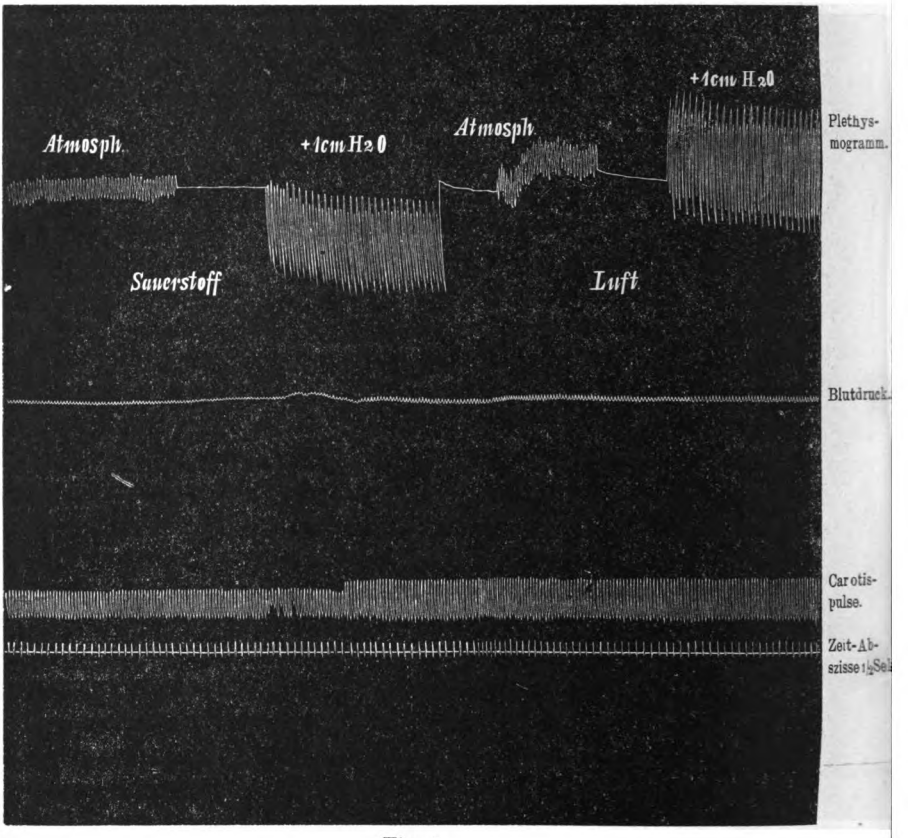


Fig. 4.

Die hier wiedergegebenen 4 Kurven sind so deutlich und übereinstimmend, daß wohl gar kein Zweifel darüber möglich ist, daß die pulsatorischen Ausschläge bei der kollabierten Lunge viel größer sind als bei der geblähten, und zwar ist dies nicht etwa eine zufällige oder eine vereinzelte Beobachtung, sondern sie läßt sich mit absoluter Sicherheit bei jedem Versuch an jedem Tier wiederholen und demonstrieren, so daß dieser Vorgang die Bedeutung einer Gesetzmäßigkeit

hat. Wie der Vergleich von Fig. 5 mit den vorausgehenden ergibt, ist es auch gleichgültig, ob der Kollaps der Lunge durch zu schwachen Trachealdruck oder durch Plusdruck im Plethysmographen zustande kommt.

Zu dem Ausfall der Registrierung paßt auch das Ergebnis der direkten Besichtigung des Organs in dem Plethysmographen. Die pulsatorischen Erschütterungen bei der kollabierten Lunge sind nämlich sehr viel deutlicher wahrzunehmen und haben einen energischeren

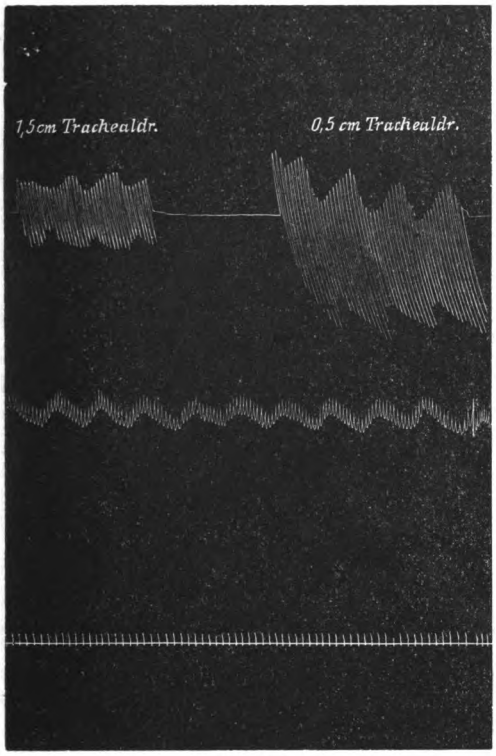


Fig. 5.

Charakter im Gegensatz zu denen der geblähten Lunge. Trotz dieser Übereinstimmung von Graphik und Besichtigung muß doch objektiv erörtert werden, ob nicht hier in der Methodik Bedingungen geschaffen worden sind, welche die wahren Verhältnisse etwas entstellt widergeben und so Kunstprodukte schaffen, die mit dem wirklichen Ablauf der Dinge nicht übereinstimmen. Es kommt hiefür zunächst in Betracht, daß die Lunge den Hohlraum des Plethysmographen im

kollabierten Zustand nur zu $^1/_3$ ausfüllt, im geblähten dagegen zu mindestens $^2/_3$. Diese Tatsache könnte höchstens zu Ungunsten der Ausschläge der kollabierten Lunge in Betracht fallen, da selbstverständlich die Kompressibilität der Luft, falls sie vorhanden wäre, infolge des viel geringeren Luft-Volumens bei der geblähten Lunge in dem Plethysmographen auch eine viel geringere Absorption der Pulsationsenergie für die Luftkompression bedingen würde und es müßten dadurch die graphischen Pulsionsübertragungen bei der geblähten Lunge eher günstiger ausfallen. Nun ist aber das Gas in dem ganzen graphischen System unter Berücksichtigung der Größe des Recipienten, der Ausflußöffnung und des Widerstandes des Schreibhebels als praktisch inkompressible zu betrachten und es müssen deshalb die jeweiligen Pulsationen der Lunge ganz unbekümmert um den noch im Plethysmographen vorhandenen Luftraum genau in der gleichen Weise proportional dem wirklichen Ausschlag übertragen werden.

Ferner ist namentlich zu prüfen, ob bei der Blähung in der Lunge selber Zustände sich bilden, welche die Übertragung teilweise verhindern und dadurch die kleineren Pulsationen der geblähten Lunge nur vortäuschen. Die Gefäße, welche die Pulsation erleiden, befinden sich ringsum eingebettet in ein zartes Gewebe, indem sie die einzelnen Alveolen wie mit einem Maschenwerk umspinnen, so daß sie sich zwischen Alveolarwand und dem Bindegewebe des Septums befinden. Infolgedessen könnte sich die Pulsationsdeformation der Gefäße auch nach der Seite des Alveolarraumes betätigen und da der Alveolarraum nicht mit dem geschlossenen graphischen System, sondern durch die Trachea mit der atmosphärischen Luft resp. dem zugeleiteten Sauerstoff kommuniziert, so könnte ein Teil der Energie dorthin verloren gehen. Dies letztere ist natürlich nur dann möglich, wenn in der Trachea ein geringerer Druck herrscht als im Lungengewebe oder wenn, was eventuell durch ähnliche physikalische Gründe auch bedingt sein könnte, die Kapillaren sich in die Alveolarräume verwölben würden, und zwar mehr bei dem einen Blähungszustand als bei dem andern. Diese Voraussetzungen treffen nun absolut nicht zu; bei Durchsicht der mikroskopischen Präparate der verschiedenen Blähungszustände läßt sich nie eine Vorwölbung der Gefäße in den Alveolarraum erkennen. Eine solche Vorwölbung wäre auch ganz ausgeschlossen, wenn die Lunge durch Überdruck von der Trachea aus aufgebläht wird, sie wäre aber auch bei der natürlichen Inspiration nicht gut möglich, weil ja hierbei die atmosphärische Luft nach den sich erweiternden Alveolen einströmt und somit ebenfalls auf die Alveolarwand eher einen positiven Druck ausübt. Es erscheint also

ausgeschlossen, daß die Pulsationsgröße bei der geblähten Lunge sich zum Teil nach einem nicht registrierenden System ableiten ließe und für die Graphik verloren ginge. Am ehesten wäre dies noch möglich bei der kollabierten Lunge, wenn auf dem Lungengewebe und dem Alveolarraum derselbe Druck = Atmosphärendruck lastet; aber gerade hier sind ja die Übertragungen der Pulsationen am ausgiebigsten.

Nach dem oben Auseinandergesetzten muß also das System den Ausschlag tatsächlich so aufzeichnen, wie er im Plethysmographen erfolgt, da weder Kompressionserscheinungen der Füllungsgase, noch Entweichen eines Teils der Pulsenergie nach der Trachea hin anzunehmen ist. Es kommt somit der Ausschlag am Schreibhebel lediglich dadurch zustande, daß die Gefäße durch die Pulsation linear gestreckt werden, daß diese Verlängerung sich dem umgebenden Gewebe mitteilt und durch Summation der Einzelwirkungen in der Längsrichtung eine Vergrößung des ganzen Organes zustande kommt; es sind somit die Ausschläge des Plethysmogrammes direkt proportional der Deformationsenergie der Pulswelle resp. der Deformationsgröße der Gefäße.

Nachdem durch Obiges festgestellt wurde, daß Ausschläge und Energie der Pulsationen bei der kollabierten Lunge vermutlich größer sind, als bei der geblähten, und zwar gleichgültig, ob die Blähung durch negativen oder positiven Druck zustande gekommen, knüpft sich daran die Frage, ob diesem auf die beschriebene Weise sinnfällig gemachten Vorgang auch wirklich eine bessere Durchblutung des Organes entspricht. Beim großen Kreislauf mit seiner ausgezeichneten Vasomotorensteuerung entspricht bei demselben Schlagvolumen des Herzens das Optimum der Durchblutung der Gewebe einem bestimmten Spannungszustand der Gefäße, indem bei ganz erschlafften oder bei stark rigiden resp. kontrahierten Gefäßen die Ernährung der Organe sicher nicht die dem betreffenden Schlagvolumen entsprechend optimale ist. Bei der Lunge ist dies anders; die Lungengefäße sind ja außerordentlich dehnbar, wie dies namentlich die bekannten Versuche von Lichtheim, Tigerstedt u. a. betreffend den Einfluß der Abbindung einzelner Lungenlappen beweisen. Man darf also von vornherein annehmen, daß, falls nicht besondere äußere physikalische Gewalten auf die Lungengefäße einwirken, diese in der Lage sind, jedes beliebige Blutquantum des rechten Ventrikels aufzunehmen, und es könnte somit bei völlig gleichbleibendem Lungenvolumen die Pulsationsgröße der Lunge als proportional der Summe der Deformationen der einzelnen Gefäße und somit als ein Maß für eventuelle Ände-

rungen im Schlagvolumen des rechten Herzens betrachtet werden. Wird nun aber die Lunge durch Lufteintritt, gleichviel ob dieser durch Über- oder Unterdruck erfolge, gebläht, so müssen natürlich mit dem übrigen Gewebe auch die Gefäße gestreckt werden. Sie gehen dabei durch die Einwirkung einer äußern physikalischen Gewalt in einen Zustand über, wie er im großen Kreislauf durch eigene funktionelle Leistungserhöhung oder pathologische Prozesse an den Gefäßen selber sich ausbildet ohne äußere Einwirkungen. Mit der Streckung verlieren selbstverständlich die Gefäße zum Teil die Fähigkeit, sich durch die Pulswelle in dem früheren Grade deformieren zu lassen und wenn die Streckung eine maximale wird, so daß jedes Gefäß als die kürzeste Verbindungslinie zweier Endpunkte im Gewebe zu betrachten wäre, so müßte wohl jede Pulsation dahinfallen. Es erscheint also theoretisch ganz begründet, daß die Pulsationen bei der geblähten Lunge geringer ausfallen müssen als bei der kollabierten, ohne daß damit irgend etwas über die Durchblutungsgröße ausgesagt wäre. Es muß somit noch besonders untersucht und festgestellt werden

1. in welchem Zustand der Lunge mehr Blut durch dieselbe fließt und

2. bei welchem der beiden Zustände die Ernährung des Gewebes die bessere ist. Bei jedem Organ des großen Kreislaufes beobachten wir beim Eintritt einer besseren Ernährung, d. h. meist nach Arbeitsleistung, auch eine stärkere Pulsation des betreffenden Organes. Dort wird aber dieser Unterschied herbeigeführt durch alleinige Änderung resp. Vermehrung der Blutzufuhr gewöhnlich unter gleichzeitiger Erweiterung der Strombahn in dem betreffenden Organe, so daß wir ohne weiteres die stärkere Pulsation oder die Volumenzunahme eines Organs mit gesteigerter Durchblutung gleichsetzen können. Bei der Lunge liegt die Sache anders, indem bei vielleicht gleichbleibender absoluter Durchblutungsgröße das Organ ganz bedeutend sein Volumen verändern kann, indem es einen Fremdkörper, die Luft, in sich aufnimmt. Es ist also denkbar, daß trotz gleichbleibender oder sogar zunehmender Durchblutung doch die Pulsationen bei der durch Luft vergrößerten Lunge an den dadurch in oben auseinandergesetzter Weise gedehnten Gefäßen nicht so deutlich zum Ausdruck gelangen konnten. In diesem Falle wäre trotz der geringeren Pulsationsübertragung das Sekundenvolumen des passierenden Blutes gleichgeblieben oder sogar größer geworden, wie dies bisher auch für die Inspirationslunge angenommen wurde, wobei allerdings die Voraussetzung einer vermehrten Leistung des rechten Ventrikels konform der Verengerung des Querschnittes der Gefäße nicht zu umgehen wäre. Es wäre also die im Plethysmogramm der geblähten Lunge angezeigte Verkleinerung der

Ausschläge kein Beweis einer geringeren absoluten Durchblutung des gesamten Organes, sondern nur der Ausdruck der geringeren Deformationsfähigkeit der Gefäße. Unter Berücksichtigung dieser Einwände kann daher die erste Frage, betreffend die absolute Durchblutungsgröße noch nicht als durch das Plethysmogramm erledigt betrachtet werden, sondern ist noch mit andern Methoden zu untersuchen. Für die zweite Frage nach der bessern Ernährung des Lungengewebes kommt in Betracht, daß zweifelsohne der rechte Ventrikel in die erweiterten Gefäße der kollabierten Lunge sich leichter entleert als in die gedehnten und verengerten der geblähten; es steigt somit bei der Exspiration der für die Ernährung so wichtige Kapillardruck und ich glaube ferner auch, daß die starken Pulsationen der kollabierten Lunge, wie sie ja unzweifelhaft durch das Plethysmogramm erwiesen sind, einen günstigen Einfluß auf die Lymphbewegung in dem Organ ausüben müssen. Auf Grund der experimentellen Ergebnisse der Lungenplethysmographie und der daran sich knüpfenden theoretischen Erwägungen komme ich zum Schluß, daß die kollabierte Lunge infolge der Konzentration ihres Gewebes wahrscheinlich absolut, nicht nur relativ besser durchblutet sei als die geblähte. Diese letztere, durch die Ergebnisse der Plethysmogramme nahegelegte Annahme muß aber, wie oben auseinandergesetzt, noch bestätigt werden, und zwar durch Anwendung von Methoden, welche nichts gemein haben mit der Plethysmographie, sondern auf ganz anderer Beweisführung beruhen, damit eventuelle Fehler der ersteren aufgedeckt werden können. Wenn die Ergebnisse der Plethysmographie wirklich die Tatsache wiederspiegeln, daß in der kollabierten Lunge die Gefäße erweitert oder richtiger gesagt besser erweiterungsfähig sind als in der geblähten, so muß bei dem geringeren Widerstand der Strombahn eine gleichbleibende Herzleistung vorausgesetzt, durch die kollabierte Lunge in der Zeiteinheit eher mehr Blut fließen als durch die geblähte. Während man nun im großen Kreislauf durch die Bestimmung des aus einem Organ ausfließenden Venenblutes sich ein Urteil über den Wechsel der Durchblutungsmengen bilden kann, fällt diese Möglichkeit im vorliegenden Falle dahin, da es mit der Erzielung von positiven und negativen Drucken auf der Lungenoberfläche unvereinbar ist, eine Messung des ausfließenden Lungenvenenblutes vorzunehmen; es würde aber auch durch diesen Eingriff, wenn das Experiment nur einige Minuten dauerte, die Zirkulation im ganzen viel zu sehr geschädigt. Dagegen stand mir eine andere Möglichkeit zur Bestimmung der Durchflußmenge zu Gebote, die auf folgender Überlegung beruht: Das ganze arterialisierte Lungenvenenblut fließt

restlos dem linken Ventrikel und der Aorta zu. Die Höhe des Carotisdruckes ist abhängig erstens vom Gefäßwiderstand, zweitens von der Kraft und der Frequenz der Systole des linken Ventrikels und drittens von der ihm vom linken Vorhof zufließenden Blutmenge. Bleibt somit der Gefäßwiderstand, die Herzkraft und Pulsfrequenz dieselbe, so ist die Druckhöhe nur von der Zuflußmenge abhängig. Ich glaube nun, daß bei einem solchen Experiment an einem tief narkotisierten und curarisierten Tier während einer kurzdauernden Periode man die zwei ersten Bedingungen wohl als erfüllt ansehen darf, namentlich wenn noch Atropin angewandt wurde, und daß somit eine unter Veränderung des Lungenvolumens sich regelmäßig einstellende Druckänderung an der Carotis nur auf eine Änderung der Durchflußmengen des Lungenblutes bezogen werden darf, ja, daß die Druckänderung sogar ein gewisses Maß für die Änderungen der Durchströmungsgröße der Lunge darstellen wird. Es würde also hier ein ganz neues, wenigstens im Sinne der Maschinentechnik, neues Prinzip eingeführt, indem die Leistung eines Motors = des rechten Herzens, gemessen wird an der Leistung eines anderen Teiles desselben Motors = des linken Herzens. Wenn diese Messung einwandsfreie Resultate geben soll, so muß natürlich die Möglichkeit einer Beeinflussung der Zirkulation durch die infolge der Volumsänderung der Lunge im Thorax veränderten Gasdrucke ausgeschlossen sein. An diesem Punkt ist die bisherige Versuchstechnik gescheitert; wir wissen ja doch, daß die Druckänderungen, die im Thorax bei der inspiratorischen Blähung der Lunge und bei der exspiratorischen Kollabierung derselben sich einstellen, auch einen Einfluß auf die Bewegung des Blutes in den großen Thoraxgefäßen und auf den Vollzug der Systole und Diastole des Herzens haben können, und ein so erfahrener Autor wie R. Tigerstedt[1]) schiebt sogar den Hauptanteil der gegenseitigen Beziehungen von Atmung und Kreislauf diesen Verhältnissen zu. Ich muß allerdings bekennen, daß mir persönlich diese Art des Zusammenhanges als die maßgebendste nie so recht plausibel war, indem ich mir nie klar vorstellen konnte, wie zwei automatische Vorgänge, die zeitlich nicht zusammenfallen, wie die Atmung und die Zirkulation, wobei infolge dieser Nicht-Koinzidenz jeweils eine Reihe von Herzevolutionen unter der Phase der Inspiration wie auch unter der Phase der Exspiration ablaufen müssen in so weitgehender Weise, wie manche das annehmen, sich gegenseitig beeinflussen sollen. Es müßte doch unter Berücksichtigung der teilweisen Willkürlichkeit der Atmung und der

1) Tigerstedt, l. c. Ergebnisse der Physiologie.

durchaus wechselnden Pulsfrequenz der einzelnen Individuen, wenn wirklich durch die respiratorischen Druckschwankungen im Thorax ein die Zirkulation so wesentlich beeinflussendes Abhängigkeitsverhältnis bestünde, ein derartiges Chaos platzgreifen, daß von einem geordneten und kontinuierlich erfolgreichen Ineinandergreifen der beiden Vorgänge kaum die Rede sein könnte.

Wie ich später einmal zu zeigen hoffe, liegt der Einfluß der Atmung auf die Zirkulation doch wohl mehr in einer andern Richtung als in der Erleichterung der Systole oder Diastole je nach den herrschenden Druckarten im Thorax. Da aber die Ansicht von dieser Art Abhängigkeit der Zirkulation zurzeit noch die herrschende ist, so hatte ich sie bei meiner Technik zur Messung der Durchblutungsgröße der Lunge zu berücksichtigen, um allfälligen Einwänden von vornherein zu begegnen. Nun gestattet ja gerade die plethysmographische Methode ganz isoliert nur das Lungenvolumen durch Plus- oder Minusdruck zu verändern, ohne daß das Herz, Gefäße oder Nerven der Thoraxhöhle an diesen Druckänderungen irgendwie teilhaben. Es wird dies in der Weise erreicht, daß man bei einem Tier, am besten einer Katze, die beiden Thoraxseiten reseziert unter Erhaltung des Sternums und die Lungen in passende Plethysmographen gut einführt. Ist die Dichtung gelungen, so kann nun in den Glasrezipienten ein negativer Druck von mehreren Zentimetern Wasser erzeugt werden, so daß sich die beiden Lungen völlig aufblähen, gerade wie bei der natürlichen Inspiration, indem sie sch längs der Wände des Rezipienten in die Höhe schieben. Bei demselben Versuch kann natürlich auch die Blähung vorgenommen werden durch Überdruck von der Trachea aus und ferner kann man die Lungen unter Atmosphärendruck oder selbst einem Plusdruck von 1—2 cm H_2O zum Kollaps bringen. Der ganze übrige Organismus steht dabei stets unter genau dem gleichen, das heißt Atmosphärendruck und eine andere Ursache für Änderungen in der Leistung des linken oder rechten Herzens außer der Volumsänderung der Lunge kann daher gänzlich ausgeschlossen werden, vorausgesetzt natürlich, daß während der gegebenen kurzen Periode die angenommene Herzkraft, Pulsfrequenz und großes Gefäßreservoir sich gleichbleiben.

Ich gebe im folgenden die Resultate einiger diesbezüglicher Versuche wieder.

Versuch 20. V. 11. Hund 7000 g. Morphin-Urethan-Curare-Narkose. Atropin 1 mg subkutan. Beide Lungen in Plethysmographen, linke Carotis mit Hg.-Manometer. Die Druckänderung im Plethysmographen wird durch

die oberste Kurve ausgedrückt. Bei einem Minusdruck von 12 cm H_2O wird die Lunge gebläht, worauf der Carotisdruck deutlich absinkt. Fig. 6.

Versuch 26. V. 11. Katze 4000 g. Äther-Urethan-Curare-Narkose. 1 mg Atropin subkutan. Beide Lungen im Plethysmographen. Es wird zweimal nacheinander durch Minusdruck von 10 cm H_2O die Lunge gebläht, wobei jedesmal der Carotisdruck bedeutend abfällt; die oberste Linie zeigt die Druckschwankungen über der Lunge an. Fig. 7.

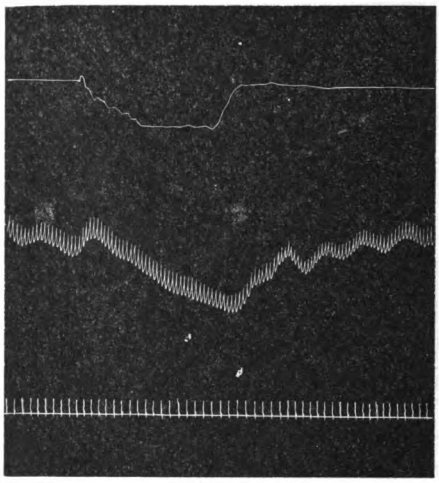


Fig. 6.

Über die Deutung der Kurven kann wohl kein Zweifel walten. Es geht klar aus denselben hervor, daß die Blähung der Lunge, durch negativen Druck wie sie bei der natürlichen Inspiration entsteht, eine Abnahme des Carotisdruckes zur Folge hat. Nach unsern vorausgehenden Erörterumgen ist im vorliegenden Fall diese Senkung nur zu erklären durch den verminderten Zufluß des Lungenvenenblutes zum linken Vorhof, d. h. durch eine Einschränkung der Lungenzirkulation. Es könnte höchstens noch der Einwand gemacht werden, daß die erzielte Lungenblähung über das normale Maß hinausging und dadurch unnatürliche Verhältnisse geschaffen worden seien. Diesen Einwand habe ich von vornherein berücksichtigt und deshalb die Größe des Rezipienten jeweils so gewählt, daß er ca. denselben Inhalt hatte, wie die betreffende Thoraxseite und ferner wurde der negative Druck nur um ein geringes höher genommen, als der normale Inspirationsdruck im Thoraxraum des betreffenden Tieres vorher angezeigt hatte. Etwa 1—2 cm Wasser muß der negative Druck deswegen höher sein, weil bei diesen Versuchen die Lunge ja längere

Zeit kollabiert war und dadurch der völligen raschen Entfaltung derselben ein kleines mechanisches Hindernis erwuchs.

Es hat somit diese neue Versuchsanordnung eine objektive Bestätigung meiner subjektiven Interpretation der plethysmographischen Pulskurven ergeben und somit den Beweis einer geringeren Durchblutung der inspiratorisch geblähten Lunge geliefert.

Die mechanische Erklärung für diese Erscheinung kann nur gesucht werden in der Veränderung der Lungengefäße, namentlich der

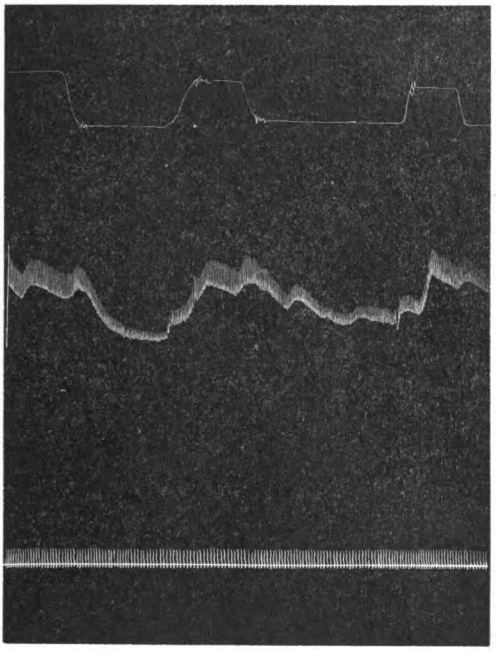


Fig. 7.

Kapillaren, welche durch die Dehnung bei der Blähung ihre Erweiterungsfähigkeit einbüßen, und zugleich dabei ihr Lumen verringern, wodurch eine Behinderung der Zirkulation entsteht. Eine derartige Behinderung muß, wenn sie nennenswerte Grade erreicht, sich in den Druck- und Schlagvolumen des rechten Ventrikels in der Form irgendeiner Einschränkung oder Erschwerung dieser Funktionen äußern. Hierauf gründet sich eine neue Versuchsanordnung, deren Ergebnisse als Basis und Ergänzung zu den plethysmographischen Kurven dienen sollen.

Es ist doch a priori zu erwarten, daß in die entspannten Gefäße der kollabierten Lunge sich der rechte Ventrikel ausgiebig entleeren werde und daß infolgedessen das Schlagvolumen des rechten Ventrikels sich vergrößern und demzufolge auch der Blutdruck in der Carotis ansteigen werde. Tatsächlich kann man auch fast regelmäßig beobachten, wie die vom rechten Ventrikel auf eine elastische Sonde übertragenen Pulsationen in dem Moment an Größe abnehmen, wo die Lunge durch einen negativen Druck gebläht wird und wie umgekehrt die Ausschläge des rechten Ventrikels sofort wieder größer werden, wenn die Lunge in Exspirationsstellung zurücksinkt. Nie beobachtet man beim Kollabieren der Lunge ein Sinken des Carotisdruckes, wie dies bei der Blähung die Regel ist.

Um diese Veränderungen am rechten Ventrikel im Zusammenhang mit Carotisdruck und Lungenblähung verfolgen zu können, mußte eine allerdings sehr schwierig auszuführende Versuchstechnik geschaffen werden. Es wurden bei Hunden die Thoraxseiten reseziert und die Lungen zur Einführung in den Plethysmographen bereit gemacht; dann wird eine elastische Sonde in den rechten Ventrikel eingeführt und hierauf erst werden die Lungen in die Rezipienten eingeschlossen, da durch das Einschließen derselben mitunter Lageverschiebungen des Herzens vorkommen, die dann das glatte Einführen der elastischen Sonde wesentlich erschweren. Zu diesen Versuchen kann man fast nur Foxterrier verwenden, weil ihr schlanker Thorax die günstigsten Bedingungen schafft. Leider mißlingt der Versuch oft, ich verfüge aber doch über zwei recht gut gelungene Operationen, bei denen die Zirkulationsverhältnisse ganz normal blieben und fast $^1/_2$ Stunde lang die verschiedensten Beobachtungen gemacht werden konnten.

Versuch vom 22. IV. 1911. Hund 8900 g. Morphin-Curare-Atropin-Narkose. Beide Lungen in Plethysmographen eingeschlossen. In den rechten Ventrikel wird von der rechten Ingularis aus eine feine elastische Sonde eingeführt, deren Druckschwankungen ein Torsionsmanometer registriert. Die Lungen werden in den Zustand einer Blähung von nahezu der Größe der normalen Inspiration gebracht, dadurch, daß in der Trachea ein Sauerstoffdruck von 2,5 cm H_2O herrscht und im Plethysmographen ein Minusdruck von 10 cm H_2O. Die oberste Linie gibt die Veränderungen des Druckes im Plethysmographen wieder. Man sieht sehr deutlich, wie beim Ansaugen der Lunge der Carotisdruck sinkt und die Ventrikelpulsationen an Höhe abnehmen, um dann beim Nachlassen des Druckes sofort wieder anzusteigen. Fig. 8.

Fast noch hübscher werden diese Veränderungen veranschaulicht durch folgenden Versuch.

27. IX. 1911. Foxterrier 6000 g. Fig. 9. Morphin-Urethan-Curare-Narkose. $^1/_2$ mg Atropin subkutan. Beide Lungen im Plethysmographen, linke Carotis mit Hg.-Manometer, rechter Ventrikel durch elastische Sonde mit Torsionsmanometer. Zeitschreibung = Blutdruckabszisse. Die Druckveränderungen im Plethysmographen zeigt die oberste Linie der Kurve; Druckdifferenz = minus 12 cm H_2O.

Fig. 8.

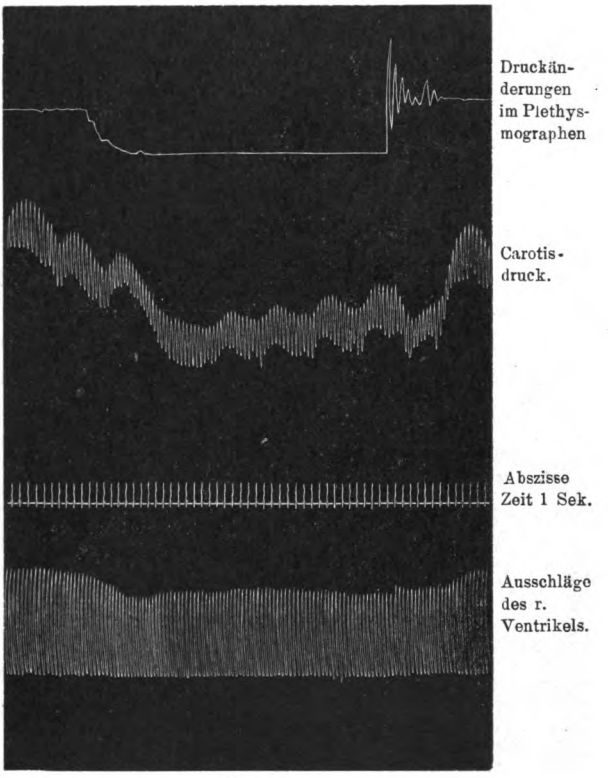


Fig. 9.

Aus beiden Kurven geht hervor, daß die Pulsationen des rechten Ventrikels deutlich kleiner werden im Moment der inspiratorischen Blähung der Lunge, um wieder die frühere Höhe zn erreichen im Augenblick des Kollabierens der Lunge. Genau kongruent damit verlaufen die Veränderungen des Carotisdruckes. Auch diese Ergebnisse der Druckamplitudenmessung des rechten Ventrikels bewegen sich somit in der gleichen Richtung wie die bisher erhaltenen. Sie führen ebenfalls zur Annahme,

daß der Kollaps der Lunge für ihre Durchblutung günstigere Bedingungen schafft als die inspiratorische Dehnung derselben.

Gegen meine auf die Ergebnisse der Dynamik gegründete Auffassung von der besseren Durchblutung der Lunge im Exspirationszustand besteht noch ein gewichtiger Einwand, nämlich: der von andern Autoren bestimmte Blutgehalt des Organs. Die früheren Untersuchungen von Heger[1]) und Spehl[2]) sind in letzter Zeit namentlich von Bruns[3]) in einer sehr ausgedehnten Arbeit wieder aufgenommen worden. Er klemmte bei Kaninchen nach Eröffnung des Mediastinums die Herzbasis ab und bestimmte dann den Blutgehalt der beiden Lungen. Hiebei ist nun technisch zunächst etwas unklar, indem Bruns nicht angibt, ob er die Abklemmung während der Inspiration oder Exspiration vorgenommen hat. Iu einer anderen Versuchsreihe hat dann Bruns die Abklemmung wiederholt, nachdem er vorher beidseitig den Thorax eröffnet und dadurch die Lungen zum Kollaps gebracht hat. Er stellt nun den letzteren Fall als Exspirationszustand dem ersteren als Inspiration gegenüber, was mir nach Obigem nicht zulässig erscheint, es müßte denn sein, daß Bruns einen Gegensatz zwischen geschlossenem und offenem Thorax allgemein annimmt, was aber wieder deswegen nicht angeht, weil ja, wie er selber angibt, die Lunge bei der Exspiration unter einem positiven Druck von 1—3 mm Hg. steht, also jedenfalls stärker komprimiert wäre als bei Atmosphärendruck. Bruns findet nun, daß in der Kollapslunge weniger Blut enthalten sei als in der normal atmenden, wobei er also offenbar doch eine Abklemmung bei der Inspiration voraussetzt. Die Blutbestimmung wurde so durchgeführt, daß die Lungen in eine Schale mit $^1/_{10}$ N-HCl-Lösung gelegt und in kleine Stücke zerschnitten wurden; das ausgetretene Blut wurde colorimetrisch mit einer aus der Vena cava entnommenen Probe verglichen und so der Blutgehalt der Lungen berechnet. Es ergab sich bei intaktem Thorax ein Blutgehalt der Lungen von 3,5 g auf 1000 g Körpergewicht, bei beidseitigem offenem Thorax im Mittel 2,0 g. In einer zweiten Serie wurde nur die rechte Thoraxseite eröffnet und nach 10″ bis 10′ der Hilus abgeklemmt und der Blutgehalt der beiden Lungen miteinander verglichen, wobei allerdings wieder die Angabe

1) Heger, Recherches sur la circulation du sang dans les poumons. Bruxelles 1880. p. 34.

2) Spehl, De la repartition du sang circulant dans l'économie. Thèse d' agrégation Bruxelles 1883.

3) Bruns, l. c. p. 20.

fehlt, ob die linke Lunge in der In- oder Exspirationsphase abgeklemmt wurde. Obgleich die rechte Lunge ca. 1/3 größer ist als die linke, ergab sich doch fast regelmäßig eine sogar absolute Verminderung des Blutgehaltes der rechten gegenüber der linken Lunge, immer eine bedeutende relative. Bruns schließt daraus, „daß also weniger Blut durch die beiden Lungen des Tieres mit offenem Pneumothorax zirkuliert als durch die des gesunden.“ Hiezu ist zunächst wieder technisch zu bemerken, daß ein bloßes Zerschneiden der Lunge in kleine Stücke absolut nicht genügt zur quantitativen Blutbestimmung, namentlich nicht bei einer kollabierten Lunge; es können nicht unbeträchtliche Mengen so der Bestimmung entgehen. Vielleicht hat aber Bruns die Extraktion des Blutes auch noch in anderer Weise durchgeführt und nur die Angabe hierüber unterlassen. Jedenfalls ist als prinzipiell unrichtig der Satz zu beanstanden, daß ein höherer Blutgehalt der Lunge ein Beweis sei für eine bessere Zirkulation in derselben[1]).

Meine eigenen Bestimmungen des Blutgehaltes habe ich ausschließlich an Katzen durchgeführt. Es wurde die Lunge einer Seite in den Plethysmographen eingeführt und diese dann durch negativen Druck gebläht entsprechend der normalen Inspiration; hierauf wurde die vorher um den Hilus gelegte Schlinge zugezogen und gleichzeitig auf der anderen Seite, wo die Lunge sich im Zustand der Exspiration befand, ebenso die Unterbindung vorgenommen. Die Lungen wurden dann zerschnitten und mit 1/20 N-HCl ausgelaugt, hierauf die Stücke mit scharfem Quarzsand vermischt, unter Druck ausgepreßt und zerrieben und diese Prozedur so lange fortgesetzt, bis die verdünnte Salzsäurelösung farblos abfloß. Es resultieren so durchschnittlich 1500—2000 ccm Blutlösung von einer Lunge. Die Bestimmung wurde dann ebenfalls colorimetrisch, verglichen mit einer bestimmten Lösung des Herzblutes, durchgeführt.

Versuch 12. V. 1911. Katze 2700 g. Urethan-Atropin-Curare-Narkose; die rechte Lunge im Plethysmographen eingeschlossen, sodann um den Hilus ein starker Faden gelegt, letzteres auch bei der linken Lunge. Es wird nun die rechte Lunge durch einen Minus-Druck von 10 cm H_2O inspiratorisch gebläht und dann gleichzeitig beide Lungen abgebunden, wobei also die linke Lunge unter Atmosphärendruck stand und auf der Trachea ein Sauerstoffdruck von 1 cm H_2O ruhte. Der Carotisdruck betrug im Moment des Abbindens 140 mm Hg.

---

1) Nach einem mir von Kollegen Bruns zur Einsicht zugesandten Referat über seinen Vortrag an der Naturforscherversammlung in Karlsruhe 1911 scheint er diesen Irrtum selber bemerkt zu haben.

Gewicht der linken Lunge = 18 g
„ „ rechten „ = 25,5 g } Quotient r/l Lunge = 1,5.
Blutgehalt der rechten Lunge = 11,0 ccm
„ „ linken „ = 8,2 ccm } Quotient des Blutgehaltes = 1,4.

Versuch 2. VII. 1911. Katze 3500 g. Urethan-Curare-Atropin-Narkose. Linke Lunge im Plethysmographen eingeschlossen; um den Hilus beider Lungen starker Faden gelegt; die linke Lunge bei einem negativen Druck von 11 cm H_2O inspiratorisch angesogen und dann beide Lungen gleichzeitig abgebunden bei einem Carotisdruck von 110 mm Hg. Die rechte Lunge stand unter Atmosphärendruck und einem Trachealdruck von 1,5 cm H_2O Sauerstoff.

Gewicht der rechten Lunge = 25 g
„ „ linken „ = 20,5 g } Quotient r/l Lunge = 1,2.
Blutgehalt der rechten Lunge = 9,1 ccm
„ „ linken „ = 7,5 ccm } Quotient = 1,2.

Versuch 7. VII. 1911. Katze 2950 g. Urethan-Äther-Curare-Narkose (kein Atropin). Die linke Lunge im Plethysmographen eingeschlossen; sie wird bei einem negativen Druck von 5 cm H_2O angesogen. Die rechte Lunge steht unter Atmospärendruck kollabiert bei einem Trachealdruck von 1 cm H_2O Sauerstoff. Carotisdruck bei der Abbindung 80 mm Hg.

Gewicht der rechten Lunge = 19 g
„ „ linken „ = 16 g } Quotient = r/l Lunge = 1,2.
Blutgehalt der rechten Lunge = 8 ccm Blut
„ „ linken „ = 5 ccm Blut } Quotient = 1,4.

Versuch 23. VII. 1911. Katze 3500 g. Urethan-Äther-Curare-Narkose (kein Atropin). Die rechte Lunge im Plethysmographen eingeschlossen, dann bei negativem Druck von 8 cm H_2O angesogen; die linke Lunge unter Atmosphärendruck kollabiert bei einem Trachealdruck von 1,5 cm H_2O Sauerstoff. Carotisdruck beim Abbinden 90 mm Hg.

Gewicht der rechten Lunge = 26 g
„ „ linken „ = 21 g } Quotient = 1,2.
Blutgehalt der rechten Lunge = 9,6 ccm Blut
„ „ linken „ = 6,6 ccm Blut } Quotient = 1,4.

Es wurde zur Kontrolle versucht, den Blutgehalt auf chemischem Wege durch Fe-Bestimmung zu ermitteln. Bei dieser Methode ist es notwendig, den Eisengehalt der andern Lunge zur Kontrolle mitzubestimmen, da man nie wissen kann, ob nicht das Tier zufällig einmal Gelegenheit zur Inhalation von Fe-Staub gehabt hat. Es ist daher nicht möglich, bei dem gleichen Tier die beiden Lungen gebläht und kollabiert miteinander auf ihren Blutgehalt zu vergleichen; es müssen deshalb zwei möglichst identische Versuche mit einander konkurrieren.

Versuch 16. III. 1911. Katze 4700 g. Urethan-Curare-Narkose. Beide Lungen durch Thorakotomie unter Atmosphärendruck; Carotisdruck 140 mm Hg.; die rechte Lunge kollabiert bei einem Trachealdruck von 0,5 cm H_2O abgebunden; dann sofort die linke Lunge zuerst von der Ingularis aus und nach Erlöschen der Herztätigkeit von der Art. pulm. aus mit Ringierlösung ganz blutleer gewaschen. 10 ccm Carotisblut zur Fe-Kontrollbestimmung verwendet. Die Fe-Bestimmung wurde durch Veraschen der Lungen und Titrieren mit Kalium hypermanganicum ausgeführt.

Gewicht der rechten Lunge = 28 g.

Blutgehalt nach Fe-Gehalt berechnet 12,5 ccm.

Eisenbestimmung der blutleer gespülten linken Lunge ergab auch eine Spur Eisen, entsprechend ca. 1 ccm Blut.

Berücksichtigt man das Gewicht des Tieres im Verhältnis zum Blutgehalt seiner Lunge, so ergibt sich hier eine ähnliche Proportion wie bei den andern Tieren in bezug auf die rechte Lunge. Als Vergleichsmaterial zu dem ersten Versuch nach dieser Methode, wurde eine fast gleichschwere Katze genommen und der entsprechende Versuch ebenfalls an der rechten Lunge, aber diesmal unter Blähung derselben durch negativen Druck ausgeführt.

Versuch 17. III. 1911. Katze 4600 g. Urethan-Curare-Narkose. Die rechte Lunge im Plethysmographen, bei einem negativen Druck von 12 cm H_2O angesogen und abgebunden; die linke Lunge zur Kontroll-Fe-Bestimmung blutleer gespült, wie oben; Carotisdruck 130 mm Hg.

Blutgehalt der rechten Lunge bestimmt nach Fe-Gehalt = 13,6 ccm Blut; die linke Lunge ergab Spuren von Eisen. Es ergibt sich somit nur eine Differenz von 8 % zugunsten der Inspiration; leider wurde die Wägung in diesem Falle vergessen, sodaß diese Kontrolle dahinfällt.

Stellen wir die bei der Blutbestimmung erhaltenen Resultate in einer Tabelle zusammen, so ergibt diese folgende Übersicht:

Gewicht des Tieres g	Welche Lunge war kollabiert	Gewicht der rechten durch linke Lunge g	Quotient	Blutgehalt der rechten durch linke Lunge ccm	Quotient
2700	rechte	$\frac{25.5}{18,0}$	1 5	$\frac{11,0}{8,2}$	1,4
3500	linke	$\frac{25}{20.5}$	1,2	$\frac{9}{7,5}$	1,2
2950	linke	$\frac{19}{16}$	1,2	$\frac{8}{5}$	1,4
3500	rechte	$\frac{26}{21}$	1,2	$\frac{9,6}{6,6}$	1,4

Der Doppelversuch an zwei Tieren mit Bestimmung des Blutgehaltes durch die Eisenanalyse ergab bei den zwei Katzen von

4660 g Kgw rechte Lunge inspiratorisch gebläht 13,6 ccm Blut
4700 g Kgw rechte Lunge kollabiert 12,5 ccm Blut

Diese Ergebnisse weisen mit Sicherheit daraufhin, daß die kollabierte Lunge nicht weniger Blut enthält als die inspiratorisch geblähte. Es besteht also ein Gegensatz zu den Befunden von Bruns, bei welchen sogar die kleine, inspiratorische linke Lunge in der Regel mehr Blut enthielt als die kollabierte, um ein Drittel größere rechte. Eine Erklärung für die abweichenden Ergebnisse bei den Brunsschen Versuchen kann ich nicht geben; das Wesentliche ist, daß meine hier erhaltenen Resultate jedenfalls nicht gegen die oben angeführten Ergebnisse der andern physiologisch-graphischen Methoden sprechen, nach welchen die kollabierte Lunge besser durchblutet ist als die geblähte; es fällt somit dieser gewichtige Einwand, welcher sich aus den Blutbestimmungen der kollabierten und geblähten Lunge bei den andern Autoren gegen meine Auffassung ergab, dahin. Aber selbst wenn der Blutgehalt der geblähten Lunge ein größerer wäre als derjenige der kollabierten, so wäre dies, wie oben angeführt, kein Beweis gegen die Annahme einer besseren Durchblutung der kollabierten Lunge, wie sich schlagend aus folgenden Experimenten ergibt:

Versuch vom 5. V. 1911. Junger Hund 5800 g. Morphin-Curare-Atropin-Narkose. Das Sternum wird entfernt und um die beiden Lungenwurzeln sorgfältig je ein starker Faden geschlungen. Unter einem Trachealdruck von 1 cm H_2O Sauerstoff wird die kollabierte, aber schön rosa gefärbte rechte Lunge bei einem Carotisdruck von 100 mm Hg. abgebunden, wobei der Carotisdruck nicht sinkt. Hierauf wird sofort der O-Druck in der Trachea gesteigert auf 10 cm H_2O, wobei sich die linke Lunge schön aufbläht, ungefähr zur Größe wie bei der normalen Inspiration; während dieser einige Sekunden dauernden Prozedur sinkt durch die Aufblähung der Carotisdruck auf 25 mm Hg. Es wird rasch jetzt auch die linke Lunge abgebunden.

Gewicht der rechten Lunge = 46 g
„ „ linken „ = 41 g } Quotient r/l Lunge = 1,1 g.

Blutgehalt der rechten Lunge = 14,7 ccm Blut
„ „ linken „ = 11,2 „ „ } Quotient r/l Lunge = 1,4.

Umkehr des vorausgehenden Versuchs.

Versuch vom 8. V. 1911. Junger Hund 4500 g. Morphin-Curare-Atropin-Narkose; Sternum entfernt, um beide Lungenwurzeln starke Faden gelegt. Bei einem Trachealdruck von 1,5 cm H_2O Sauerstoff wird die kollabierte oder rosa gefärbte linke Lunge abgebunden bei einem Carotisdruck von 105 mm Hg. Dann sofort die rechte Lunge durch Erhöhung des Trachealdruckes auf 10 cm H_2O gebläht, sodaß sie die rechte Pleurahöhle schön ausfüllt. Bei diesem Überdruck sinkt der Carotisdruck von 105 auf 36 mm Hg. Nun wird rasch auch die linke Lunge abgebunden.

Gewicht der rechten Lunge = 43 g
„ „ linken „ = 30 g } Quotient r/l Lunge = 1,4.
Blutgehalt der rechten Lunge = 15 ccm Blut
„ „ linken „ = 9 „ „ } Quotient r/l Lunge = 1,6.

Die beiden vorstehenden Experimente sind sich ganz analog, auch an ähnlichen Tieren durchgeführt, nur wurde im ersten die rechte Lunge, im zweiten die linke kollabiert, abgebunden und analysiert. Die Verhältniszahl des Blutgehaltes der rechten zur linken Lunge ist in beiden Fällen ganz entsprechend derjenigen, welche bei den Katzen unter Aufblähung der Lunge bei negativem Druck erhalten worden sind. Wie irrtümlich aber es wäre, aus diesem Blutgehalt einen Schluß auf die Durchblutungsgröße zu ziehen, das ergibt sich klar aus der Veränderung des Carotisdruckes, die bei beiden Experimenten beobachtet wurde. Zunächst ergab sich auch hier, was andere Autoren schon früher gefunden, daß das Abbinden von einer Lunge, wenn beide sich im Exspirationszustand befinden, durchaus keine Änderung am Carotisdruck bedingt. Bei der dann aber einsetzenden durchaus mäßigen Blähung der noch übrig gebliebenen linken Lunge im 1. Experiment ergibt sich eine Blutdrucksenkung von 75 Proz. und im 2. Fall, bei der Blähung der restierenden rechten Lunge, eine solche von 67 Proz. Wie ich ja früher auseinandergesetzt, haben wir unter den bestehenden Verhältnissen im Carotisdruck ein ziemlich genaues Maß für die die Lunge passierende Blutmenge; es hat somit im ersten Experiment die Durchblutungsgröße der geblähten linken Lunge um 75, im 2. die der rechten um 67 Proz. abgenommen gegenüber der Durchblutungsmenge derselben Lungen im kollabierten Zustand. Trotz dieser enormen Differenz ergibt die Analyse des Blutgehaltes der beiden Lungen keine Abweichung von der Norm, und es ist somit sicher unzulässig, aus dem Blutgehalt der Lunge einen Schluß zu ziehen auf die das Organ durchfließende Blutmenge. Wenn also auch die Resultate der Blutanalysen bei Bruns u. a. richtig wären, was ich aber etwas bezweifle, so würden diese Ergebnisse durchaus nichts beweisen gegen meine durch funktionelle Methoden gewonnenen positiven Ergebnisse betr. die Durchblutung der kollabierten Lunge; dieselben bleiben also in vollem Umfange zu Recht bestehen.

Als Ergänzung zu diesen experimentellen Ergebnissen lassen sich die Gefäß- und Durchblutungsverhältnisse sehr instruktiv im anatomischen Bilde demonstrieren. Das mikroskopische Präparat ist eine objektive Wiedergabe der tatsächlichen Vorgänge. Die Herstellung solcher Präparate bietet durchaus keine Schwierigkeiten. Ist

die eine Lunge im Plethysmographen eingeschlossen, so kann ja mit Leichtigkeit jeder Blähungs- oder Collapszustand erzeugt und die Lunge in demselben durch solide Abklemmung am Hilus auch erhalten werden. Das Organ wird dann sofort abgeschnitten und in Müllersche Flüssigkeit in toto eingelegt und so zur mikroskopischen Behandlung präpariert. Es können dann je nach Wunsch beliebige Stellen an der Peripherie, in der Mitte oder am Hilus zur Untersuchung benutzt und mit ganz entsprechenden Stellen der andern Lunge verglichen werden. Letzteres ist unbedingt zu fordern, da Alveolen und Capillaren sich am Hilus und der Peripherie verschieden verhalten.

Da es sich um lebenswarme, bei natürlicher Zirkulation eingelegte Organe handelt, so gelangen die anatomischen Détails außerordentlich hübsch und instruktiv zur Darstellung. Herr Prof. Ruge hatte die Freundlichkeit, die Herstellung der Präparate zu übernehmen, wodurch dieselbe eine technisch einwandfreie wurde.[1]) Er war auch als Anatom sehr erfreut über die Klarheit der sich ergebenden mikroskopischen Bilder, besonders derer der inspiratorisch geblähten Lungen, da solche bis jetzt bei beliebigen Versuchstieren zu erhalten unmöglich gewesen war. Nach Mitteilung von Herrn Kollegen Ruge haben sich auch für die rein anatomische Betrachtung der Lunge aus diesen Präparaten ganz neue Gesichtspunkte ergeben, über welche er im Zusammenhang an anderer Stelle berichten wird.

Hat man auch nur einmal die mikroskopischen Präparate einer Inspirations- und Exspirationslunge angesehen, so kann man beim ersten Blick nachher jedes Lungenpräparat sofort klassifizieren, derartig kraß ist der Unterschied im Bilde zwischen den beiden physikalischen Zuständen. Bei der durch negativen Druck im Plethysmographen erzielten Inspirationslunge einer Katze von 3600 gr. (Fig. 10) sind die Alveolen stark ausgeweitet und in den schmalen Septen zwischen denselben verlaufen die zu dünnen Faden ausgezogenen Capillaren, in denen sich die roten Blutkörperchen eben noch weiter bewegen können. Der allgemeine Eindruck ist der eines großmaschigen Netzwerkes, in welchem die spärlichen Schnüre und Knoten gebildet werden von den stark gedehnten Alveolarwänden und Septen, und ohne weiteres ist es verständlich, daß in den so gezerrten Gefäßen, wo oft nur ein Blutkörperchen noch Raum zur Passage findet, für die Zirkulation ein Hindernis gegeben sein muß.

1) Die Zeichnungen sind mittels Projektionsapparat entworfen und absolut naturgetreu wiedergegeben.

Es erscheint ferner auch sofort klar, daß diese in ihrer Elastizität schon stark beanspruchten Gefäße die Pulsation nicht mehr gut durch weitere Deformation zum Ausdruck bringen können, selbst wenn die Blutfüllung derselben eine ausgiebigere und massigere wäre als dies

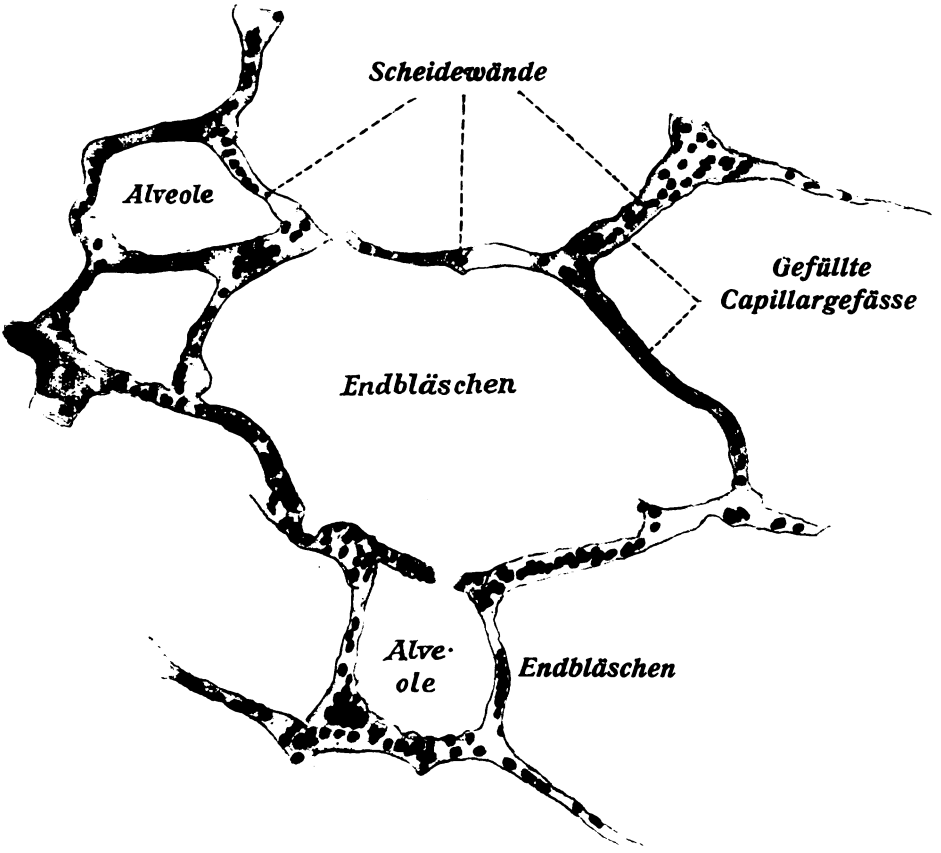


Fig. 10.

Erklärung zu Fig. 10. Katze 4550 gr. Aether-Curare-Narkose, kein Atropin. Rechte Lunge im Plethysmographen bei — 16 cm H_2O angesogen. Partie aus der Randzone. Vergr. 260. Lungenbläschen u. Alveolen sind weite Räume, Septen zwischen ihnen mit relatif weiten Blutgefäßen gefüllt; Blutkörperchengehalt getreu kopiert.

in Wirklichkeit der Fall ist. Durch das mikroskopische Bild werden daher die durch funktionelle Methodik gewonnenen Frgebnisse klar, nämlich daß 1. die geblähte Lunge im Plethysmographen nur noch minimale pulsatorische Ausschläge verzeichnen konnte und 2. daß

der Zu- und Abfluß des Blutes durch ein solches Gefäßnetz wohl beeinträchtigt sein kann.

Im Gegensatz dazu zeigt die Exspirationslunge derselben Katze (Fig. 11) nur ganz wenig gedehnte Alveolarräume, an einzelnen Stellen ist das Lumen derselben fast ganz geschwunden und eine umso kräftigere Gestalt zeigen die Septen und die in dieselben ein-

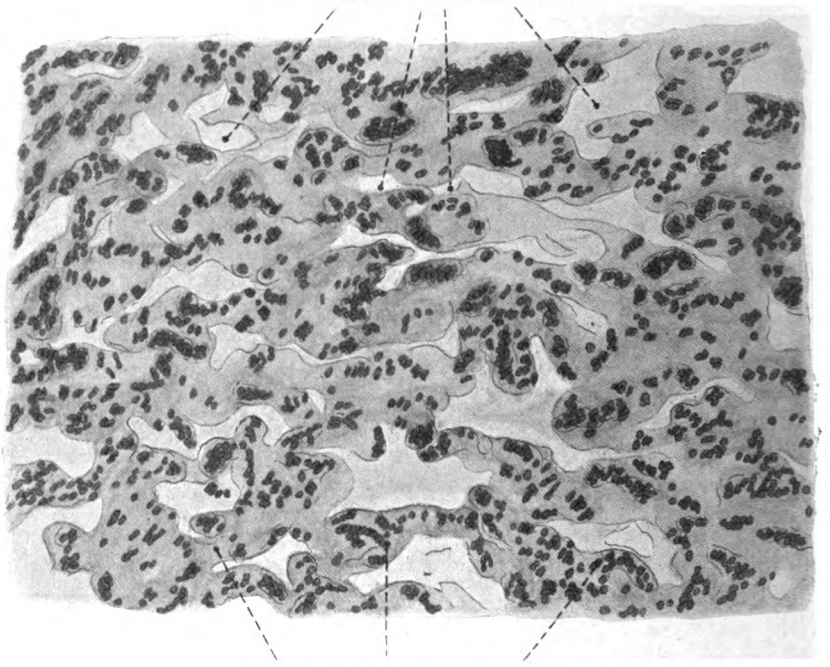


Fig. 11.

Erklärung zu Fig. 11. Linke Lunge derselben Katze wie in Fig. 10; durch Atmosphärendruck fast ganz kollabiert. Verg. 260. Entsprechende Partie der Randzone; Alveolarräume fast ganz verschwunden; die Septen breit, die Gefäße in denselben sehr weit, stark mit Blut gefüllt.

gelagerten Gefäße. Die weiten Capillaren sind strotzend mit Blut gefüllt, so daß mehrere Blutkörperchen nebeneinander das Gefäß durchwandern können und die leicht geschlängelten und gewundenen Gefäße und Capillaren scheinen so recht mit dem Besitz ihrer ungehemmten Dehnbarkeit protzen zu wollen. Daß Zu- und Abfluß des Blutes hier sich ungehemmt vollziehen kann, leuchtet ein, und

leicht verständlich wird aus solchem Bild der mächtig pulsatorische Ausschlag im Plethysmographen der Exspirationslunge. Eine lange Beschreibung der Präparate ist nicht notwendig; für den, der sehen will und kann ist die Sache klar; die speziellen Angaben betreffend die einzelnen Präparate sind denselben beigedruckt.

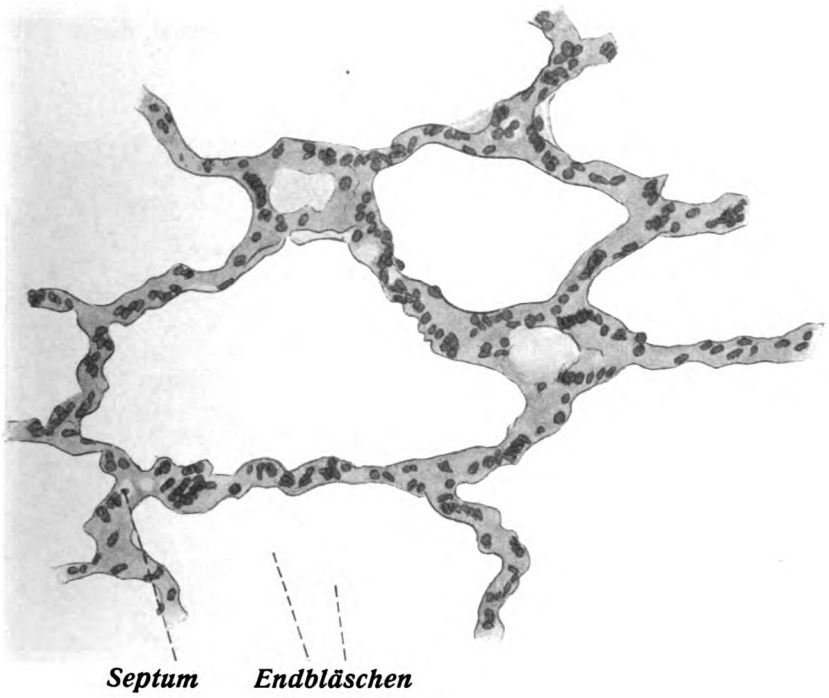


Fig. 12.

Erklärung zu Fig. 12. Kaninchen 2770 g. 1. II. 11. Urethannarkose, Curare. Rechte Lunge im Plethysmographen durch 12 cm H_2O-Minusdruck bis zu ca. $^3/_4$ der normalen Inspirationsgröße angesogen, dann abgebunden. Vergrößerung 260. In den normalen Septen noch ordentlich gefüllte Gefäße.

Ich habe neben den Bildern der Katze auch die von Kaninchen aufgenommen (Fig. 12 u. 13), weil sie Gelegenheit geben einen möglichen Einwand zu diskutieren. In der ganzen vorstehenden Abhandlung ist stets angenommen worden, daß die durch negativen Druck im Plethysmographen erzielten Verhältnisse übereinstimmen mit denen der natürlichen Inspiration. Obwohl diese Annahme theoretisch kaum anfechtbar ist, so fehlte doch ein direkter Beweis für deren Richtig-

keit, den ich nun hier erbringen möchte. Von unseren Versuchstieren ist das Kaninchen das einzige, welches über ein fest abgeschlossenes Mediastinum von einiger Resistenz, ähnlich wie der Mensch, verfügt. Es ist deshalb möglich, die eine Toraxhälfte zu eröffnen, ohne daß dadurch die Atmung und Zirkulation der andern Lunge durch Verdrängung des Mediastinums vermutlich erschwert wird; außerdem sind die Wandungen des Thorax so weich und blutarm, daß sie mit einem Schnitt durchtrennt werden können. Auf Grund dieser Tatsachen wurde folgender Versuch ausgeführt.

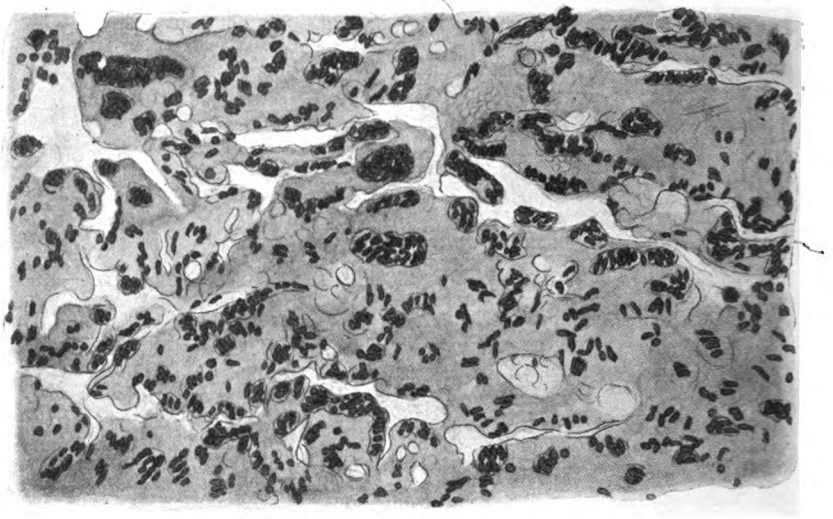


Fig. 13.

Erklärung zu Fig. 13. Dasselbe Kaninchen wie bei Fig. 12. Die linke Lunge wird kollabiert unter Atmosphärendruck abgebunden. Entsprechende Stelle der Randzone der Lunge. Vergr. 260. Alveolarräume stark reduziert, Septen breit, Gefäße in denselben weit und geschlängelt, gute Blutfüllung.

Versuch 23. VI. 1911. Kaninchen 2200 g. Urethan-Morphin-Narkose. In die Trachea wird eine Kanüle mit Gummischlauch eingebunden; rechts nnd links vom Sternum wird die Haut wegpräpariert. Das Tier macht kräftige tiefe Atembewegungen ca. 25 pro Minute. Auf der Höhe der Inspiration wird die Trachealkanüle abgeklemmt und sofort am rechten Sternalrand eingeschnitten und mittels eines starken Schiebers Bronchien und Gefäße der geblähten Lunge abgeklemmt. Dann wird ebenso rasch die linke Seite durch Schnitt eröffnet, die Trachea gleichzeitig wieder freigemacht und die eben kollabierende linke Lunge in der gleichen Weise

abgeklemmt. Zur prompten Erledigung des Experimentes braucht es drei Personen; beim drittenmal glückte der Versuch tadellos, von diesem stammen die Präparate. Fig. 14 u. 14a.

Die Vergleichung der mikroskopischen Präparate der durch künstlichen negativen Druck im Plethysmographen angesogenen Lunge mit der durch den Vorgang der natürlichen Inspiration geblähten, zeigt absolut keinen Unterschied in den anatomischen

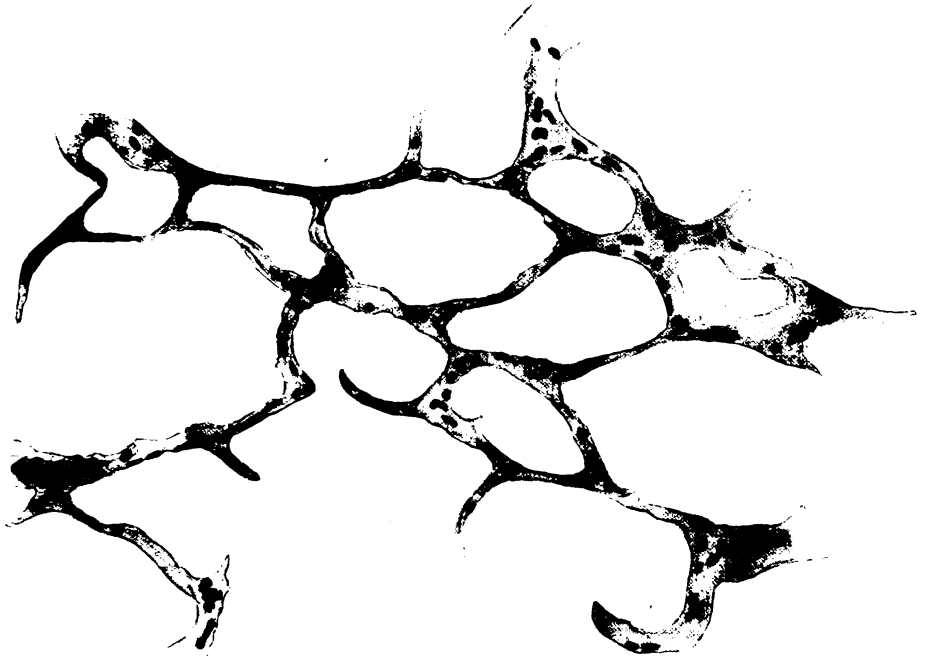


Fig. 14.

Erklärung zu Fig. 14. Kaninchen, rechte Lunge auf der Höhe der normalen Inspiration abgebunden. Lungenbläschen und Alveolen weit, die Septen stark ausgezogen, die Gefäße in denselben sehr enge, wenig bluthaltig, jedenfalls eher blutärmer als bei Fig. 12. Vergr. 260.

Verhältnissen, insbesondere besteht keine stärkere Zerrung oder Dehnung der Gefäße bei der künstlichen Inspiration; es erscheint i. G. die natürliche inspirierte Lunge sogar etwas stärker gedehnt als die des Plethysmographen. Wir sind also wohl berechtigt diese beiden Vorgänge als physiologisch gleichwertig anzunehmen. Die mikroskopischen Präparate liefern uns nicht nur eine wertvolle

Bestätigung und Erklärung zu den Ergebnissen der funktionellen und chemischen Untersuchungen, sondern sie garantieren uns auch die Zulässigkeit der ganzen Methodik der Plethysmographie, auf der diese Untersuchungen sich aufbauen.

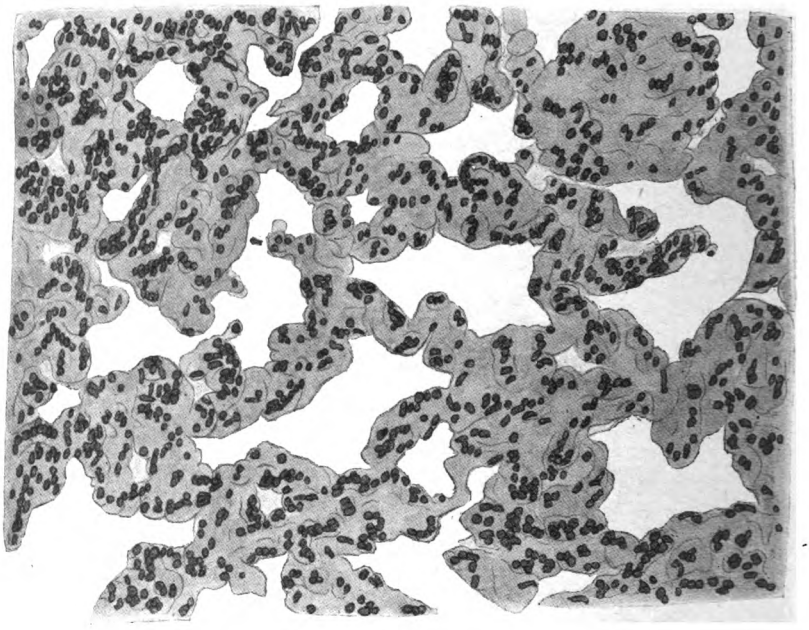


Fig. 14a.

Erklärung zu Fig. 14a: Linke Lunge desselben Kaninchens wie bei Fig. 14 im Zustand der normalen Exspiration abgeklemmt und fixiert. Entsprechende Stelle der Randzone, Vergr. 260. Alveolarräume noch gut sichtbar, Septen breit mit sehr gut gefüllten Gefäßen; Kollaps etwas weniger stark als bei Fig. 13.

Auf Grund der plethysmographischen Pulsationen der Lunge, der Veränderungen des Carotisdruckes und der Ausschläge des rechten Ventrikels, der Ergebnisse der chemischen Untersuchung des Blutgehaltes und der Prüfung der mikroskopischen Bilder der geblähten und kollabierten Lunge ergibt sich, daß die Durchblutung der Lunge im Expirationszustand eine bessere ist, als bei der inspitatorischen Aufblähung mit Luft.

Auf die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Pathologie und Terapie der Lunge einzugehen, ist hier nicht der Ort. Daß diese Konsequenzen weitgehend sein werden, ist klar. Die Überprüfung der pathologischen Verhältnisse und des therapeutischen Geschehens von diesem neuen Standpunkt aus, dürfte eine wertvolle Kontrolle für die Richtigkeit der hier niedergelegten Anschauungen ergeben.

Der Einfluß von Überdruck und Unterdruck auf die Lungenzirkulation.

Wie bekannt hat die Chirurgie in den letzten Jahren ihre Tätigkeit auf die Toraxorgane ausgedehnt. Es war dies möglich durch die Einführung des sogenannten Druckdifferenzverfahrens (Sauerbruch). Durch dasselbe wird die deletäre Folge der Toraxöffnung: Lungenkollaps und Erstickung, verhindert, indem durch eine zwischen Lungen-Innen- und Außenfläche künstlich erzeugte Druckdifferenz der Kollaps der Lunge verhindert wird. Ich bin durch die vorstehenden Versuche genötigt gewesen, auch stets durch Über- oder Unterdruck die Blähung der bloßgelegten Lunge vorzunehmen und ich habe mir im Verlaufe dieser Experimente einen Einblick in die dadurch bedingten Veränderungen verschafft. Unter den Chirurgen hat ein sehr lebhafter Meinungsaustausch stattgefunden, ob der Überdruck oder Unterdruck das zweckmäßigere Verfahren sei. — Sauerbruch[1]) verwendete als erster den Unterdruck praktisch, während Brauer[2]) warm für die Überdruckmethode eintrat. Eine Reihe von Autoren: Tiegel[3]), Seidel[4]), Dreyer und Spannaus[5]), Mayer[6]), Friedrich[7]), von Spee[8]) und Schmieden[9]) haben in dem Streit das Wort ergriffen und sich für oder gegen das eine oder andere Verfahren ausgesprochen. Sauerbruch[10]) gibt eine Zusammenstellung über den jetzigen Stand des Druckdifferenzverfahrens, wo auch die Literatur vollständig aufgeführt ist, sodaß ich mich nicht länger hier

1) Sauerbruch, Centralbl. f. Chirurgie XXXI. Jahrg. Nr. 6. 1904.
2) Brauer und Petersen, Zeitschr. f. phys. Chemie 41. H. 4.
3) Tiegel, Mittlg. a. d. Grenzgebieten der Medizin u. Chirurgie. Gedenkband für v. Mikulicz. 1907.
4) Seidel, ebenda, 17. H. 5. 1907.
5) Dreyer und Spannaus, Beitr. z. klin. Chirurgie. LX. H. 1/2. 1908.
6) Mayer, Annales de la société Belge de Chirurgie Nr. 7. 1904.
7) Friederich, Arch. f. klin. Chirurgie. 82. H. 4. 1907.
8) v. Spec, Verhandlg. d. anat. Gesellsch. auf der 23. Vers. in Gießen. April 1909.
9) Schmieden-Brat, Münchener med. Wochenschr. Nr. 47. 1908.
10) Sauerbruch, Ergeb. d. Chirurgie u. Orthopädie I. p. 356.

damit aufhalten will. Während Sauerbruch in seiner ersten Mitteilung sich streng auf den physiologischen Standpunkt stellte und die Frage dahin formulierte: welche Methode ist die physiologisch richtige, hat sich im Laufe der Jahre bei den Chirurgen diese Fragestellung etwas verschoben, indem heute mehr danach gefragt wird: Bestehen für die Praxis wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Verfahren? Nun ist die Apparatur für das Überdruckverfahren natürlich wesentlich einfacher, indem durch irgendeinen luftdichten Abschluß am Kopf dem Patienten die komprimierte Luft unter konstantem Druck zugeführt wird, während bei Unterdruck natürlich der Körper des Patienten, mit Ausnahme des Kopfes, samt dem Operateur in einer geräumigen Kammer zum Zwecke der Luftverdünnung untergebracht werden muß. Mit Rücksicht auf die einfachere Apparatur haben sich die Mehrzahl der Chirurgen dem Überdruck zugewendet.

Diese praktischen Vor- und Nachteile berühren uns hier nicht. Ich möchte im Folgenden in rein theoretisch-experimenteller Weise den Einfluß der beiden Verfahren auf die Zirkulation prüfen. Meines Erachtens ist dies bis jetzt nicht in genügender Weise geschehen. Ich habe mich auch hierbei mit Vorteil meiner Methodik der Lungenplethysmographie bedient, und da ich meist mit anderer Technik als die früheren Untersucher gearbeitet habe, so hat es auch keinen Zweck, zunächst eingehend die Resultate derselben, welche auf Grund anderer Versuchsbedingungen erhalten worden sind, zu kritisieren. Ich habe mir auf Grund meiner Methodik eine bestimmte Vorstellung über den physiologischen Einfluß des Über- und Unterdrucks gebildet, über die ich nun berichten werde.

Vor allem handelte es sich darum, festzustellen, ob Über- und Unterdruck unter ganz gleichen Bedingungen die Zirkulation in der Lunge gleich beeinflußen. Um das festzustellen, mußte an demselben Tier in ganz kurzer Zeit hintereinander der gleiche Grad der Lungenblähung sowohl durch Über- als durch Unterdruck erzeugt werden; es mußten ferner Herz und Gefäße des Torax dabei stets unter dem gleichen Luftdruck verbleiben und ebenso der große Kreislauf keine Änderung aufweisen können. Unter diesen Voraussetzungen — aber nur unter diesen — ist das Verhalten des Carotisdruckes, wie schon früher angeführt, ein direktes Maß für die Ergiebigkeit der Lungenzirkulation. Diesem Gedankengang entsprechend wurden die folgenden Versuche ausgeführt.

Versuch 20. V. 1911. Schlanker Hund, 5 kg. Morphin-Curare Atropin-Narkose; beide Thoraxseiten reseziert und die Lungen in Plethysmographen eingeschlossen. Die Öffnungen der beiden Plethysmographen

werden durch Schläuche mit einem gemeinsamen T-Stück verbunden und an dieses dann weiterhin ein Manometer angeschlossen: es können nun beide Plethysmographen unter Atmosphärendruck oder durch Ansaugung an einem Schaltstück unter beliebigen, an dem Manometer sofort abzulesenden negativen Druck gesetzt werden. Dieselbe Anordnung ist auch bei den folgenden Versuchen getroffen worden. Es wird dann zunächst der Trachealdruck gesteigert, bis die in den Plethysmographen unter Atmosphärendruck stehenden Lungen eine Ausdehnung erreicht haben, welche ca. der normalen Inspirationsgröße entspricht; das Manometer zeigt hierbei einen O_2-Druck von 14 cm H_2O. Dann wird an den Plethysmographen eine Marke angebracht, bis wohin die Lunge vorgeschoben war. Nun läßt man den Trachealdruck

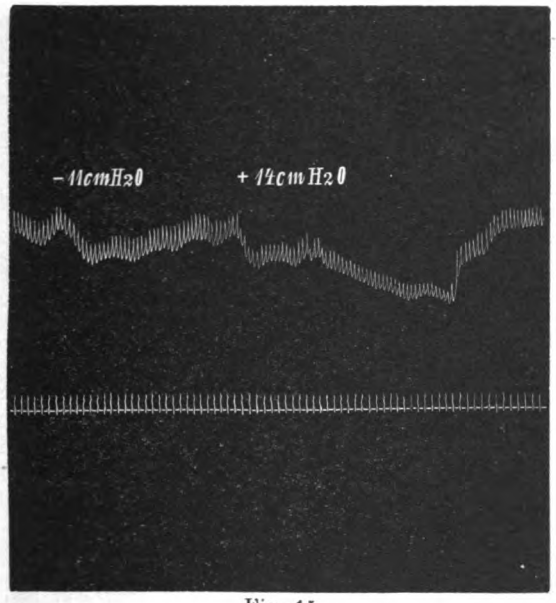


Fig. 15.

sinken auf 1,5 cm H_2O, wobei die Lunge kollabiert und hierauf wird sie durch negativen Druck im Plethysmographen angesogen, bis sie genau die gleiche Ausdehnung erreicht hat, wie bei dem Überdruck von 14 cm H_2O. Hierzu werden aber nur 11 cm H_2O Minusdruck gebraucht. Es ergibt sich dabei eine leichte Blutdrucksenkung (Fig. 15); man läßt nun rasch die Lunge durch Atmosphärendruck kollabieren, worauf der Carotisdruck sofort wieder zur normalen Höhe ansteigt und dann wird die Lunge durch einen Überdruck von wieder 14 cm zu genau derselben Ausdehnung gebracht, wobei der Carotisdruck tiefer abfällt als bei der Dehnung durch Unterdruck.

Versuch 8. VI. 1911. Katze 3050 g. Urethan-Äther-Curare-Narkose (kein Atropin). Beide Lungen in Plethysmographen eingeschlossen; auch hier werden die Lungen abwechselnd durch Unter- und Überdruck

gedehnt, und zwar beide Male genau bis zu demselben Grad der Ausdehnung. Es wird dieser erreicht durch einen negativen Druck von 10 cm H_2O und durch einen Überdruck von 13 cm H_2O. Fig. 16 illustriert zwei solche sich rasch folgende Dehnungen der Lungen und ihren Einfluß auf den Carotisdruck, welch letzterer deutlich stärker sinkt beim Überdruck.

Versuch 27. VI. 1911. Katze 2600 g. Urethan-Curare-Atropin-Narkose. Beide Lungen in Plethysmographen eingeschlossen. Dieselben

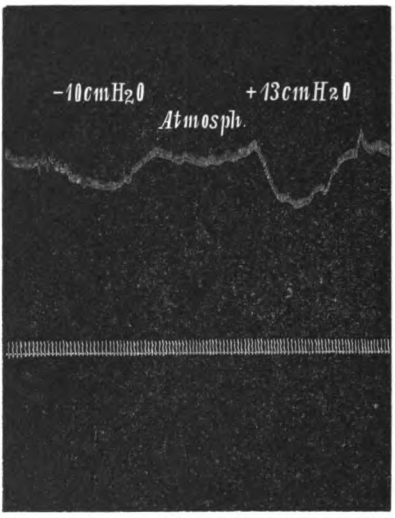


Fig. 16.

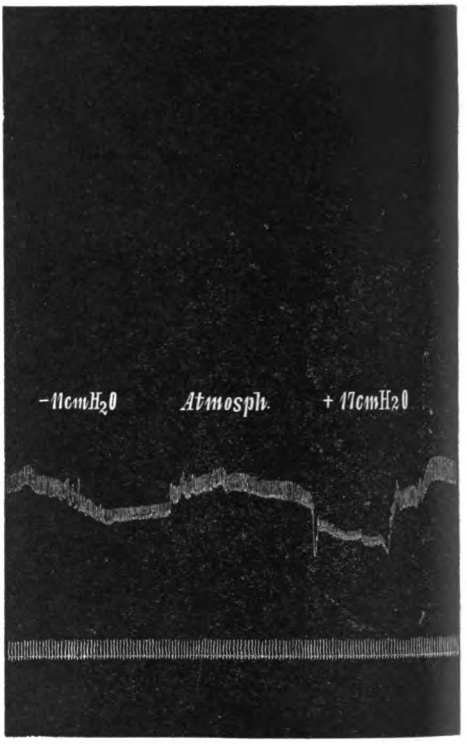


Fig. 17.

werden wieder abwechselnd durch Über- und Unterdruck aufgebläht, wobei genau dieselbe Ausdehnung der Lunge erreicht wird durch einen Unterdruck von 11 cm H_2O und einen Überdruck von 17 cm H_2O. Fig. 17 zeigt das Verhalten des Carotisdruckes bei zwei solchen rasch aufeinanderfolgenden Blähungen der Lunge; er sinkt wieder stärker ab beim Überdruck.

Sehr hübsch werden diese verschiedenen Einwirkungen durch die folgende Kurve illustriert:

Versuch 30. IX. 1911. Foxterrier, 4500 g. Morphin-Urethan-Curare; 0,5 mg Atropin. Beide Lungen im Plethysmographen. Beide Lungen werden bis genau zu demselben Volumen durch Unter- und Über-

druck nacheinander gebläht, wobei verbraucht werden 7 cm H_2O für den Unterdruck und 11 cm für den Überdruck. Fig. 18.

Bei diesen Versuchen sind zwei Erscheinungen, die unser Interesse beanspruchen, konstatiert worden: Erstens ist die Anforderung an die Größe der Druckdifferenz zwischen Innen- und Außenfläche der Lunge, wodurch diese zu einem bestimmten Volumen ausgedehnt werden soll, geringer, wenn die Lunge durch negativen Druck in den Plethysmographen angesogen, als wenn sie durch Überdruck gebläht wird. Zur weiteren Erhärtung dieser Tatsache wurde noch ein Ver-

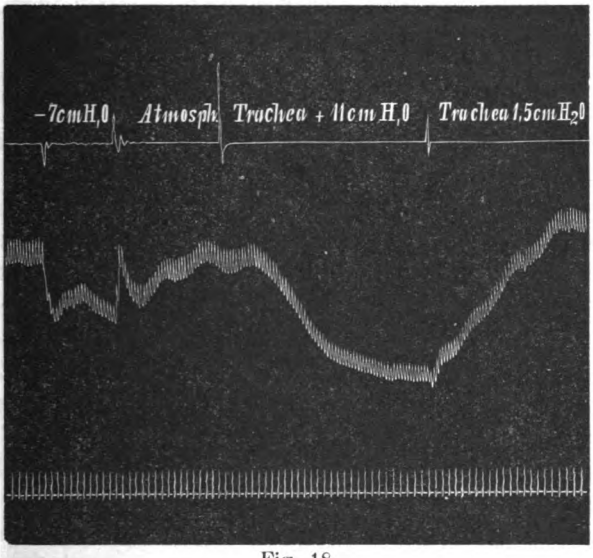


Fig. 18.

such bei einem Hund von 5,5 kg ausgeführt. Die Lungen in den beiden Plethysmographen erreichten hiebei genau denselben Blähungszustand, wenn ein Unterdruck von 8 cm H_2O und ein Überdruck von 12 cm H_2O zur Anwendung kam; ferner wurde dasselbe Verhalten noch bei einer Katze von 4000 g konstatiert, indem bei einem Unterdruck von 10 cm H_2O in den Plethysmographen und einem Überdruck von 15 cm H_2O genau dieselbe Volumensvergrößerung der Lunge erreicht wurde.[1]) Es kann darnach keinem Zweifel unterliegen, daß ein und dieselbe Lunge leichter gebläht wird durch einen negativen Druck auf ihrer Oberfläche als durch einen positiven Druck von den Alveolen aus; die Differenz zwischen den beiden Druckwerten beträgt im Durchschnitt 30 Proz. Diese, wie mir scheint

1) Gemeint ist dabei immer die ungefähre Größe der normalen Inspiration.

sehr wichtige Tatsache ist bei den bisherigen Untersuchungen über das Druckdifferenzverfahren ganz außer Acht gelassen worden und konnte auch erst durch meine Versuchsanordnung wirklich festgestellt und berücksichtigt werden. Wendet man bei den beiden Verfahren einfach denselben Grad der Druckdifferenz an, so hat man nach obigen Feststellungen bei dem negativen Druck eine wesentlich stärkere Lungenblähung zu erwarten als bei dem dynamisch gleichen Überdruck, was selbstverständlich eine genau vergleichende Beurteilung der durch die beiden Druckdifferenzverfahren gesetzten Veränderungen an der Zirkulation total unmöglich macht.

Zweitens hat sich bei diesen Versuchen ebenfalls ganz regelmäßig herausgestellt, daß bei der Lungenblähung durch Überdruck der Carotisdruck stärker abfällt als bei der gleichen Blähung durch Ansaugung. Ich habe ja schon früher mit derselben Versuchsanordnung gezeigt, daß auch die Blähung der Lunge durch die natürlichen Inspirationskräfte eine Behinderung der Lungenzirkulation bedingt, was in den geringen Ausschlägen des Plethysmogramms, in der Carotissenkung und der Verkleinerung der Ausschläge des rechten Ventrikels zum Ausdruck gelangt und durch die mikroskopischen Bilder verständlich gemacht wird; aber diese Behinderung der Zirkulation ist, wie hier sich offenbart, eine geringere beim Unterdruck als beim Überdruck, und der Grad dieser Störung kommt fast zahlenmäßig und proportional zum Ausdruck in der betreffenden Blutdrucksenkung. Wir stehen somit hier zwei Tatsachen gegenüber, die uns deutlich beweisen, daß Überdruck und Unterdruck physiologisch unmöglich gleichwertig sein können, wie dies von einzelnen Autoren behauptet worden ist. Auf Grund rein theoretischer Erwägungen hat schon Tiegel [1]) auf die physiologische Ungleichartigkeit der beiden Methoden hingewiesen, ein Standpunkt denn er allerdings später [2]) wieder verlassen zu haben scheint. Meine Experimente ergeben nun die Belege für die Richtigkeit der damaligen Tiegelschen Auffassung.

Auf Grund der vorliegenden und noch weiter zu erbringenden experimentellen Belege handelt es sich jetzt darum, die theoretische Grundlage der verschiedenen physiologischen Wirkung des Über- und Unterdruckverfahrens festzustellen, und zwar will ich zuerst erörtern, weshalb bei Überdruck die Druckdifferenz größer sein muß,

1) Tiegel, Berliner Klinik, 17. Jahrg. H. 209. Nov. 1905.
2) Tiegel, Beiträge z. klin. Chirurgie Bd. 64. H. 2 und Bd. 68. H. 2.

als beim Unterdruck, wenn der gleiche Grad der Lungenblähung erzielt werden soll.

I. Von vornherein sollte man erwarten, daß tatsächlich nur die Druckdifferenz zwischen Außen- und Innenfläche der Lunge in Betracht komme und daß es deshalb ganz gleichgültig sei, ob man bei einem Barometerstand von 760 mm Hg die Luft über der Lungenoberfläche um 10 mm Hg verdünne, oder man den Druck auf die Innenwand der Alveolen auf 770 erhöhe (Brauer); beide Male ist ja die Differenz 10 mm Hg zum Atmosphärendruck, und der Umstand, daß der Druck das eine Mal ausgehend von 760 mm, das andere Mal von 770 mm ausgeübt wird, kann keine Rolle spielen; es sollten also auch die Wirkungen auf die Lunge und die Zirkulation in beiden Fällen dieselben sein. Diese Annahme wäre berechtigt, wenn das Lungengewebe sich völlig zerlegen ließe in eine Summe gleichmäßiger Quadrate nach beistehendem Schema (Fig. 19), von denen jedes mit einem kleinem Bronchus kommunizierte. Es müßte dann zur Erzielung desselben Blähungsgrades gleichviel Über- wie Unterdruck beansprucht werden, ja eigentlich sollte man erwarten, daß weniger Überdruck gebraucht wird, weil eine elastische Platte, als welche wir uns diese Scheidewände denken können, stärker gedehnt wird, wenn neben dem Zug, der auf sie ausgeübt wird, auch zugleich noch ein Druck auf derselben lastet; die Deformation ist dann größer und die entsprechende Volumszunahme der Lunge würde somit schneller, resp. mit weniger Kraftverbrauch erreicht. Nun ergibt aber das Experiment ganz klar das gerade Gegenteil, indem es mehr Überdruck braucht, um die Lunge bis zu einem bestimmten Grade zu blähen, als Unterdruck. Zur Erklärung dieses scheinbaren Widerspruches ist Folgendes zu berücksichtigen:

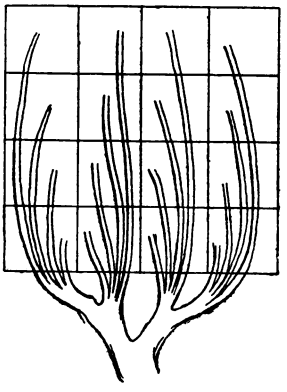


Fig. 19.

a) Die Lunge ist an der Peripherie von einer Membran, der Pleura eingeschlossen. Entsteht nun an der Außenfläche der Lunge eine Druckverminderung, so kann sich dieselbe nicht in das Innere der Lunge fortpflanzen, da ja überall ein luftdichter Abschluß besteht; es findet also zunächst durch den negativen Druck ein Zug an der betreffenden Membran statt und nachdem deren Elastizitätsgrenze erreicht ist, setzt sich die Zerrung auf das ihr anliegende Gewebe fort,

und von diesem wieder auf tiefer gelegenes usw, bis ein Gleichgewichtszustand erreicht ist. Das ist der Vorgang bei Unterdruck, der inspiratorischen Blähung der Lunge, wobei also die Blähung nur zustande kommt durch Zerrung der schon gespannten und gedehnten Teile der Lunge an den darunter gelegenen noch kollabierten. Es kann infolge dieser sukzessiven Abhebung der einzelnen Teile wohl zu einer Spannung des Lungengewebes, aber nie zu einem Druck der einzelnen Teile gegeneinander kommen. In den Alveolen herrscht dabei stets nur Atmosphärendruck und ebenso auch im Lungengewebe, das ja nicht unter den Minus-Druck selber zu stehen kommen kann. Da die peripherstenTeile zuerst gebläht werden, so fließt auch die Luft in die sich bildenden Hohlräume dort zuerst ab und das ganze Gewebe wird sozusagen gegenseitig von sich abgehoben. Jedenfalls erfahren die noch nicht geblähten Teile während dieses Vorganges nicht die geringste Veränderung in ihren Gewebs- und Druckverhältnissen.

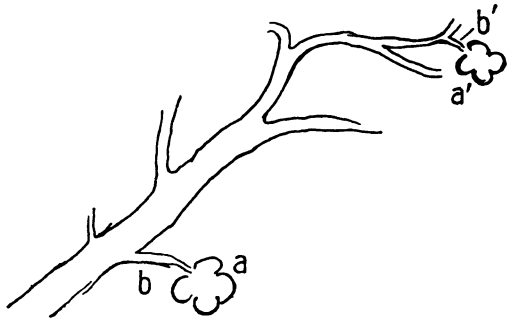


Fig. 20.

Wesentlich anders liegen die Dinge beim Überdruck. Die Oberfläche der Lunge steht unter Atmosphärendruck und in den Hohlraum der Lunge dringt Luft unter erhöhtem Druck ein. Dieser Druck pflanzt sich selbstverständlich fort direkt dem Querschnitt und umgekehrt proportional der Länge der Bronchien. Es ist also ohne weiteres verständlich, daß, wie dies im folgenden Schema (Fig. 20) veranschaulicht ist, die Druckzunahme in dem Endbläschen a schneller und intensiver sich geltend macht als bei a'. Wenn daher auch die beiden kleinsten Bronchien b und b', die zu den Endbläschen gehen, dasselbe Lumen haben, so muß doch die Blähung der zu b gehörenden Endbläschen schneller erfolgen als der, welche zu b' gehören. Es beginnt also die Dehnung des Lungengewebes beim Überdruck zunächst am Hilus, ein Vorgang, der sich auch bei der Anwendung der gläsernen Plethysmographen sehr hübsch durch das Auge verfolgen läßt, indem zuerst die zentralen Partien die hellrosa Färbung erhalten, während beim Unterdruck es zuerst die peripheren sind. Dadurch aber, das zunächst die zentralen Partien am Hilus gedehnt

werden, üben diese natürlich einen Druck aus auf das sie umgebende Gewebe. Die hierdurch eintretende Kompression der Alveolengänge erfordert jetzt zu ihrer Überwindung und zur Ausdehnung der Alveolen einen etwas höheren Druck, als er sonst nötig wäre und so setzt sich die Sache Schichte um Schichte fort und es erscheint daher ganz begreiflich, daß zur völlig gleichwertigen Blähung der Lunge beim Überdruck eine größere Kraft angewendet werden muß, als beim negativen Druck. Es handelt sich dabei nicht etwa nur um eine Differenz, die in Zeitunterschieden sich ausdrückt in dem Sinne, daß beim Unterdruck die ziehende Kraft an der ganzen großen Peripherie der Lunge gleichzeitig ansetzt, während beim Überdruck der kleinere Hilusteil zuerst aufgetrieben wird; denn wenn dies der Fall wäre, so könnte es sich auch nur um zeitliche Differenzen handeln, die mit Warten einfach ausgeglichen würden, was aber nicht zutrifft; das Wesen der Differenz bei der Blähung durch die beiden Verfahren ist ein mechanisches und nicht nur ein zeitliches.

b) Für die Mehrforderung zur Entfaltung der Lunge bei Anwendung des Überdruckes kommt ferner wahrscheinlich in Betracht, daß wir uns die Lunge als ein engverfilztes Gewebe mit verschiedener Elastizität, etwa wie einen dichten Teppich vorstellen können. Da es die Aufgabe der Lunge ist, sich bei der Blähung linear nach allen Richtungen auszudehnen, so ist ohne weiteres klar, daß ein derartiger Deformationseffekt viel leichter erzielt wird, wenn das verfilzte Gewebe durch Abhebung der Schichten voneinander nach allen Richtungen hin gelockert und gleichzeitig linear gedehnt wird, als wenn von innen nach außen durch Reibung und Druck der inneren Schichten gegen die äußeren derselbe Deformationseffekt zustande kommen sollte. Wäre nicht die Anordnung der Luftkanäle der Lunge eine so überaus glückliche und zweckmäßige, so müßte die Differenz in der anzuwendenden Kraft vermutlich noch eine wesentlich größere sein.

c) Eine Rolle spielt auch noch die Pleura pulmonalis. Nach ihrer Struktur muß diese sowieso schon einen andern Elastizitätskoeffizienten haben als die Alveolenwandungen. Bei der Dehnung der äußersten subpleural gelegenen Alveolen wird das Gewebe zwischen ihnen und der Pleura gegen der letztere angedrückt und es wird dadurch der Widerstand der Pleura noch etwas erhöht, es entsteht somit dort eine stärkere Druckzunahme zur Erzielung derselben Deformation.

Aus dem hier Erörterten ergibt sich, daß man eigentlich schon

aus rein theoretischen Gründen beim Überdruck die Anwendung größerer Kraft zu erwarten hat und daß somit die tatsächlichen Verhältnisse durchaus nicht in einem Widerspruch stehen mit physikalischen Gesetzen. Es ist eben vielmehr die Annahme, daß für den Effekt bei der Lungenblähung lediglich die Differenz zwischen dem innen und außen auf der Lunge lastenden Druck in Betracht käme und daß somit gleiche Änderungen des Druckes in- oder auswendig auch den gleichen Effekt haben müßten, eine irrtümliche.

II. Gehen wir nun über zur Erörterung der Veränderungen der Zirkulation. Durch die Kurven Nr. 15, 16, 17, 18 ist einwandsfrei nachgewiesen, daß bei gleicher Lungenblähung der Überdruck eine stärkere Blutdrucksenkung bedingt als der Unterdruck. Es handelt sich also noch darum, die Ursache dieser Verschiedenheit des Einflusses der beiden Vorgänge auf die Lungenzirkulation experimentell und theoretisch festzustellen. Schon im ersten Teil meiner Arbeit habe ich nachgewiesen, daß auch die normale Inspiration jedenfalls die Zirkulation in der Lunge nicht erleichtert und diese Annahme wird auch durch die oben erwähnten Experimente neuerdings bestätigt, indem auch hier konstant bei der Blähung durch Inspiration der Carotisdruck etwas abfällt. Nun ist ja schon von früheren Autoren nachgewiesen worden, daß ein Aufblasen der Lunge von der Trachea aus zu bedeutenden Störungen der Zirkulation in der Lunge führen kann. Talma[1]) sah den Druck im rechten Vorhof steigen, wenn der Druck in den Lungen um 10 mm Hg erhöht wurde, Beutner[2]) und Lichtheim[3]) fanden bei künstlich respirierten Tieren, daß im Moment der Blähung der Lunge durch Überdruck eine Steigerung des Druckes in der Arteria pulmonalis auftritt.

Zuletzt hat dann noch Gerhardt[4]) gezeigt, daß durch die Steigerung des Bronchialdruckes beträchtliche Störungen der Lungenzirkulation auftreten können. Demgegenüber wird von den Anhängern des Überdruckes darauf hingewiesen, daß zufolge den Experimenten von Lichtheim und Tigerstedt[5]) die Strombahn des kleinen Kreislaufes durch Ausschaltung der größeren Hälfte der Lunge hochgradig eingeschränkt werden könne, ohne daß eine Drucksteigernng in der Arteria pulmonalis oder dem rechten Ventrikel eintrete. Die Möglichkeit einer solch weitgehenden Kompensation durch das normale

1) Talma, Pflügers Arch. Bd. 29, pag. 325.
2) Beutner, Zeitschr. f. rat. Med. 1852, N. F. 2.
3) Lichtheim, Habilitationsschrift, Breslau 1876.
4) Gerhardt D., Zeitschr. f. kl. Med. 55.
5) Tigerstedt, Skandin. Arch. f. Phys. Bd. 14, pag. 259.

noch restierende Lungengewebe ist wenigstens im Stadium der Exspiration schon durch einzelne meiner Plethysmographenversuche bestätigt und ferner macht die Betrachtung der mikroskopischen Bilder sie wahrscheinlich, indem die collabiert zurückgebliebenen, dehnungs- und streckungsfähigen Gefäße noch einen bedeutenden Zuwachs an Blut aufnehmen und wieder abliefern können, während aber die Situation eine ganz andere wird, wenn der noch verbliebene Lungenteil durch künstliche Aufblähung auch nur etwas gedehnt wird; die Experimente ergaben dabei einen Abfall des Carotisdruckes von 75 und 67 Proz. (s. pag. 434). Es ist daher ganz unrichtig, wie Tiegel[1]) zutreffend bemerkt, aus den Experimenten über Lungenausschaltung irgendwelche Schlüsse auf die Verhältnisse bei der künstlichen Lungenblähung zu ziehen, weil hier eben alle Teile der Lunge verändert werden durch den Überdruck und die Kompensationsfähigkeit nicht mehr mit der des normal collabierenden Lungengewebes verglichen werden kann.

Um dem Wesen der von mir festgestellten Zirkulationsdifferenzen zwischen Über- und Unterdruck etwas näher zu kommen, habe ich Versuche über die Art der Zirkulationsstörung bei den zwei Verfahren unternommen, wobei auch wieder die Plethysmographenmethode angewendet wurde, welche gestattete, sowohl den reinen Unterdruck, als den reinen Überdruck gegen Atmosphärendruck zur Anwendung zu bringen, wie auch die Kombination des Überdruckes gegen einen geschlossenen Thorax oder sogar gegen einen Überdruck im Thoraxinnern. Gleichzeitig wurde dann aber auch der Druck im rechten Ventrikel mit einer elastischen Sonde gemessen. Auf die großen Schwierigkeiten dieser Versuchstechnik wurde schon früher hingewiesen. Einige Versuche sind aber ganz tadellos gelungen und konnten dann sogar eine halbe Stunde durchgeführt werden, ohne daß die Zirkulation irgendeine Störung aufwies. Selbstverständlich können hierfür nur Hunde verwendet werden, da bei andern Tieren die Einführung der elastischen Sonde unmöglich ist.

Zunächst war namentlich festzustellen ob schon ein relativ geringer Überdruck, wie er nötig ist um die Lunge bis knapp zur Größe der Inspiration zu dehnen eine beträchtliche Störung der Zirkulation hervorruft nnd worin diese besteht.

Versuch vom. 7. III 1911. Hund 7300 g. Morphin-Curare-Narkose. 0,5 mg Atropin. Beide Lungen im Plethysmographen, die elastische Sonde im rechten Ventrikel schreibt die Pulsationen mit Hürthleschen

1) Tiegel, Berliner Klinik, 17. Jahrg., H. 209. Nov. 1905.

Torsionsmanometer, linke Carotis mit Hg.-Manometer verbunden. Die Zeitschreibung dient zugleich als Abscisse für den Blutdruck in $^1/_2$ mm Hg. Bei X wird der Bronchialdruck von 1,0 auf 10,0 cm H_2O erhöht, was einen sehr starken Sturz des Carotisdruckes zur Folge hat; gleichzeitig verändert sich die Kurve des rechten Ventrikels in typischer Weise (Fig. 21),

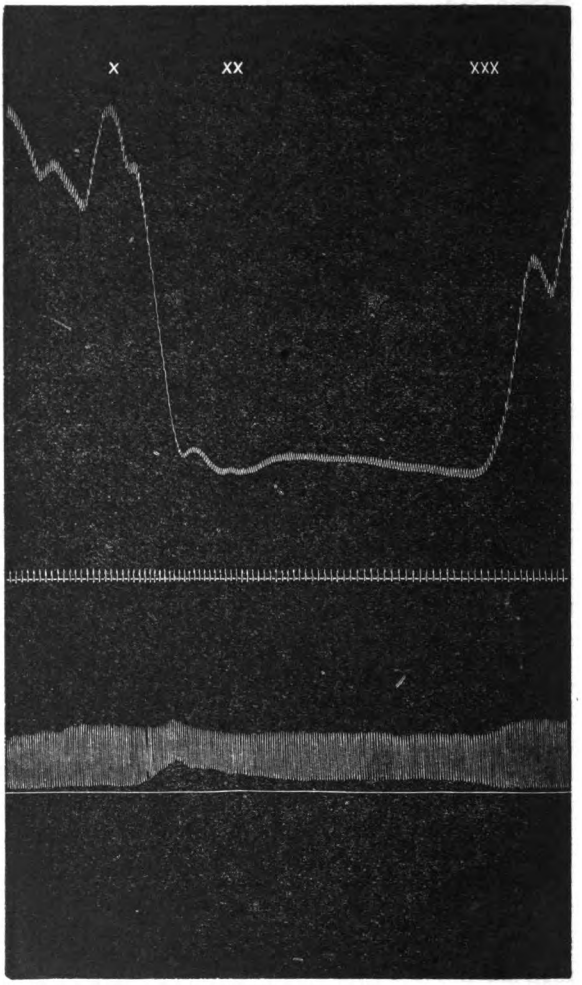


Fig. 21.

indem die Pulsationen die Abscisse verlassen. Bei XX wird nun auf die Lungenoberfläche noch ein negativer Druck von 2 cm H_2O ausgeübt, was aber weder am Blutdruck noch an der Ventrikelkurve deutliche Veränderungen hervorruft. Bei XXX wird der Trachealdruck wieder auf 1 cm H_2O reduziert, worauf sofort der Blutdruck ansteigt und die Ventrikelkurve

normale Form annimmt. Noch deutlicher treten die hier beobachteten Veränderungen hervor, wenn der Druck höher gesteigert wird wie im folgenden Versuch bei demselben Tier.

Fig. 22. Bei X wird der Trachealdruck von 1 cm H_2O auf 18 cm H_2O gesteigert. Die Veränderungen am Blutdruck sind geradezu gefahr-

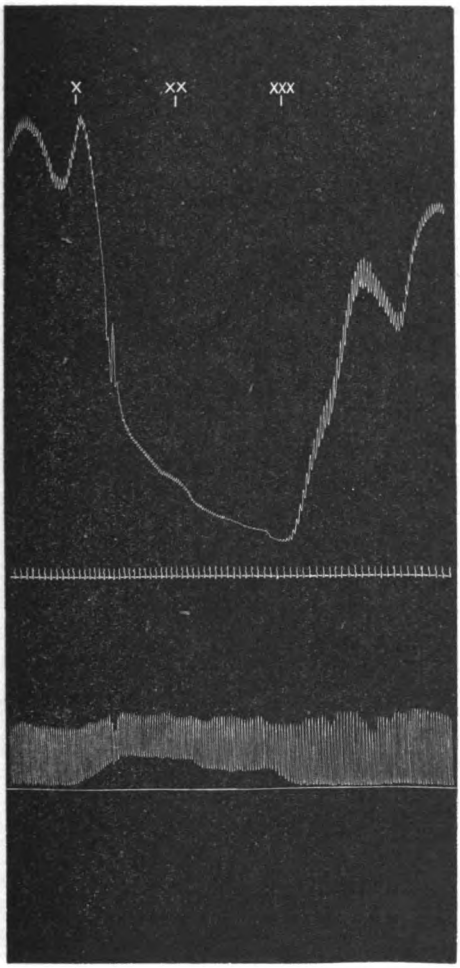


Fig. 22.

drohend, indem die Senkung 81 Proz. des Normalwertes beträgt; ebenso ist die Veränderung der Ventrikelkurve entsprechend hochgradiger als im ersten Versuch. Bei XX wird auch hier ein negativer Druck auf die Lungenoberfläche ausgeübt, was aber wie zu erwarten den Carotisdruck nur noch weiter verschlechtert, sodaß nun rasch bei XXX der Trachealdruck wieder auf

1 cm H_2O erniedrigt werden muß. Die Zirkulation wird daraufhin wieder eine normale und bleibt es auch.

Um dem Einwand zu begegnen, es möchte der Einschluß in die Plethysmographen abnorme Bedingungen schaffen, wurde ein Versuch in folgender Weise ohne Plethysmographen durchgeführt:

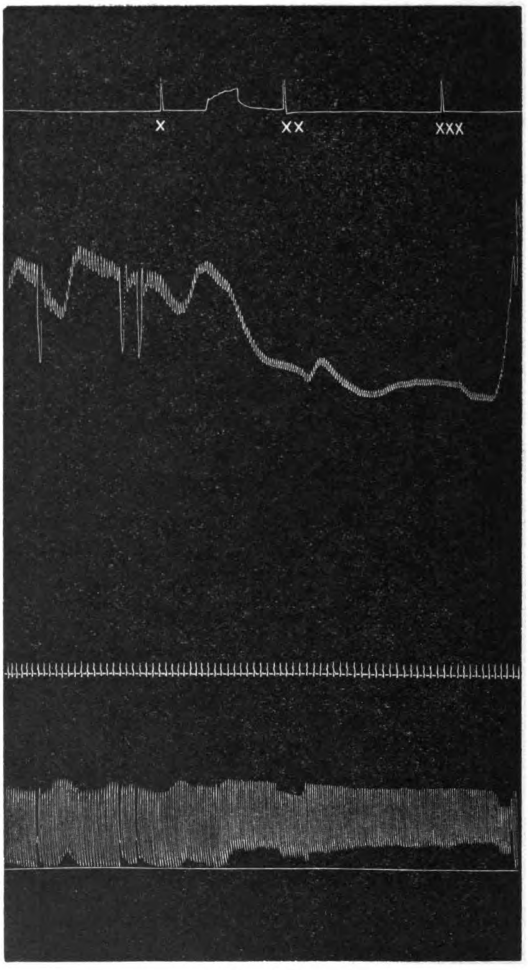


Fig. 23.

Versuch vom 19. VI. 1911. Hund 7950 g. Morphin-Curare-Atropin-Narkose. (Fig. 23.) In beide Pleuraräume werden luftdicht Kanülen eingeführt und diese durch ein T mit dem Manometer verbunden, sodaß gleiche Drucke auf beiden Seiten erzeugt werden können; die elastische Sonde kommt in den rechten Ventrikel, die linke Carotis wird mit Hg.-Manometer verbunden.

Zeitschreibung in 1/2 Sekunden ist gleichzeitig Null-Linie für Blutdruck. Bei X wird der Trachealdruck von 1 cm H_2O auf 12 cm H_2O gesteigert, es treten wieder die typischen Veränderungen sowohl an der Carotis- wie der Ventrikelkurve auf. Bei XX wird die Lungenoberfläche unter negativen Druck von 2 cm H_2O gesetzt, was keine Änderung zum Guten zur Folge

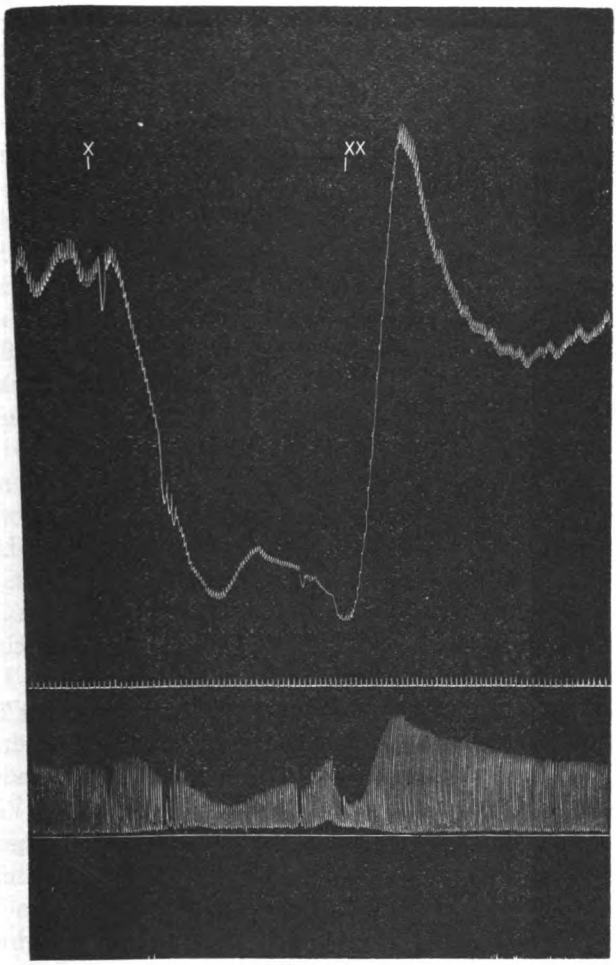


Fig. 24.

hat. Bei XXX wird der Trachealdruck wieder auf 1 cm H_2O erniedrigt. Die Kurven stimmen genau überein mit denen, welche bei Anwendung der Plethysmographen gewonnen worden sind.

Ganz besonders schwer sind die Veränderungen der Ventrikelkurve bei dem folgenden Versuch, bei welchem aber auch ein noch etwas stärkerer Druck angewendet wurde.

Versuch vom 22. IV 1911. Hund 9000 g. Beide Lungen durch breite beidseitige Thorakotomie freigelegt. Bei X wird der Trachealdruck von 2 cm H_2O auf 22 cm H_2O erhöht. Blutdruck sinkt rapid, und die Ventrikelkurve wird sehr schlecht. (Fig. 24.) Bei XX wird der Trachealdruck wieder auf 1 cm H_2O erniedrigt, die Lungen kollabieren dabei vollständig, worauf die Pulsationen des rechten Ventrikels sofort ganz ungewöhnlich große Dimensionen annehmen und der Blutdruck über die Norm hinaus ansteigt.

Genau in der gleichen Weise verliefen noch eine Reihe gleichartiger Experimente. Es treten allerdings bei den einzelnen Experimenten kleine Differenzen im Verhalten der Pulsationen des rechten Ventrikels auf, was ja von vornherein zu erwarten ist. Wenn auch die elastische Sonde, welche ich durch die rechte Jugularis einführte, nur $2^1/_2$ mm Durchmesser hatte, so ist es doch möglich, daß bei dem einen Tier dieselbe mehr in der Richtung einer Stenosierung, bei einem andern mehr in der einer Insuffizienz der Atrioventricularöffnung wirkt. So ist es wohl zu erklären, daß mitunter bei der Kurve des rechten Ventrikels die diastolische Senkung sich nicht wesentlich von der Abscisse abhob, (Insuffizienz?) und nur die Verkleinerung der Ausschläge übrigblieb. Das regelmäßige aber bei allen gut gelungenen Versuchen ist das Ansteigen des diastolischen Druckes im rechten Ventrikel während der auch nur mäßigen Aufblähung der Lungen, d. h. eine unvollständige Entleerung des rechten Ventrikels.

Um als Gegenstück die Veränderung, welche die Blähung durch negativen Druck hervorruft, zu prüfen, verweise ich auf die früher beschriebenen Versuche (Kurve No. 8 und 9). Die Versuchsanordnung war dort genau dieselbe wie hier; bei einem Trachealdruck von 1—2 cm H_2O wird die Lunge durch Unterdruck angezogen. Es ergab sich dabei neben dem Sinken des Carotisdruckes eine deutliche Verkleinerung der Pulsationen des rechten Ventrikels, das systolische Maximum nimmt etwas ab. In gleicher Weise verliefen noch eine Reihe Experimente unter denselben Bedingungen. Nie konnte aber ein Ansteigen des diastolischen Druckes im Ventrikel, d. h. eine Insuffizienz des letzteren, wie bei Überdruck, beobachtet werden, auch nicht bei Anwendung von negativen Drucken bis zu — 20 cm H_2O. Es besteht also in einer Richtung offenbar eine Ähnlichkeit in den durch die beiden Verfahren gesetzten Veränderungen, während andererseits ein ganz beträchtlicher Unterschied vorhanden ist. Obwohl auch H. Seidel im Verlauf seiner Untersuchungen zu der Ansicht gelangt, daß Über- und Unterdruck sich nicht ganz gleich verhalten, kommt er doch am Schluß seiner Arbeit

wie ich glaube auf Grund von nicht ganz einwandfreien Tierexperimenten, zu dem Entscheid, daß „zwischen den beiden Verfahren keine wesentlichen physiologischen Unterschiede bestehen".

Durch die letzten Experimente ist wohl festgestellt, daß bei gleichen Druckdifferenzen beim Überdruck im rechten Ventrikel eine bedeutende Stauung auftritt und daß, wohl in Zusammenhang damit, der Carotisdruck stärker abfällt als bei dem entsprechenden Unterdruck. Auf Grund des hier vorgebrachten Materials haben wir nun zu untersuchen, auf welchen theoretisch-physikalischen Grundlagen die durch das Experiment uns klar vor Augen geführten Differenzen in den Zirkulationsänderungen bei Über- und Unterdruck beruhen.

Wird die Lunge gebläht, so trennen sich die einzelnen Teile voneinander. Wenn wir uns nun vorstellen, daß die Alveolensäcke als runde Gebilde nebeneinander liegen, etwa so wie die farbigen Kinderballons, die in großen Dolden auf den Straßen verkauft werden, so hätte eine Druckzunahme im Innern dieser Ballons lediglich eine Volumszunahme derselben zur Folge, vorausgesetzt, daß die betreffenden Zuleitungsrohre linear dehnbar genug wären. Es würden also die einzelnen Alveolensäcke die Kugelform beibehalten und sich nur tangential berühren. Das zwischen ihnen gelegene Septengewebe würde daher bei der Blähung in keiner Weise gedrückt, sondern im Gegenteil entspannt und die Gefäße, welche in den Septen verlaufen, müßten infolgedessen erweitert werden. Dies ist wohl die Vorstellung, welche zu der bis jetzt allgemein herrschenden Ansicht geführt hat, daß die Lungengefäße bei der Inspiration sich erweitern, eine Ansicht, die ich im ersten Teil meiner Arbeit als irrtümlich nachgewiesen habe. Tatsächlich trifft auch die erwähnte Vorstellung über die Alveolen als vergleichbar mit den kleinen Ballons keineswegs zu. Die Betrachtung der mikroskopischen Bilder der Fig. 10, 12, 14 ergibt, daß bei der inspiratorischen Blähung eine ausgedehnte Flächenberührung der Alveolenwände stattfindet, sodaß eine mehr wabenartige Struktur entsteht. Entsprechend der linearen Dehnung dieser aneinandergelegten Scheidewände, wird auch eine Dehnung der in den Septen liegenden Gewebsteile zustande kommen, also namentlich auch der Gefäße und ferner wird durch das flächenhafte Sichaneinanderlegen der Alveolen eventuell ein Druck auf diese Seitengewebsteile ausgeübt werden können. Diese beiden Einwirkungen sind es, welche die Zirkulationsstörung in der geblähten Lunge hervorrufen, und zwar kommt hierbei die erste, die Dehnung, hauptsächlich und allein bei der inspiratorischen Blähung in Betracht, während beim Überdruck sich noch der Einfluß der Kompression

dazu gesellt und darauf beruht auch die Differenz der beiden Verfahren. Um sich zunächst die Bedingungen beim Unterdruck klar zu machen, darf man nie vergessen, daß der negative Druck, welchen wir im Thoraxraum erzeugen, sich nicht auf das Innere der Lunge fortpflanzen kann, wie ich dies schon auseinandergesetzt, sondern daß die Dehnung nur durch Zug zustande kommt und im Innern der Lunge stets nur Atmosphärendruck herrscht. Ein richtiger Druck auf das Gewebe selber, kann also überhaupt nur an der äußersten Peripherie der Lunge, an dem kleinen Gewebsteil, der zwischen den letzten Alveolensäcken und der Pleura pulmonalis gelegen ist, sich geltend machen; alles andere Gewebe wird nur durch elastischen Zug, ohne Anwendung von atmosphärischen Druckdifferenzen, gedehnt. Wenn also die Lunge bei der normalen Inspiration oder beim entsprechenden Unterdruck sich auf das dreifache Volumen ausdehnt, so werden auch die einzelnen Gefäße gemäß den geschilderten Verhältnissen meist um das dreifache linear gedehnt und ihr Lumen muß dadurch eine Verkleinerung erfahren, deren Proportion wir aber nicht angeben können aus mangelnden Kenntnissen der betreffenden Elastizitätsverhältnisse. Es ist, wie dies früher auseinandergesetzt, ohne weiteres klar, daß mit dieser linearen Dehnung allein schon eine Behinderung der Zirkulation gegeben ist und diese Behinderung wird natürlich maximal, wenn die Dehnung so stark geworden, daß z. B. nur noch ein Blutkörperchen mühsam das Gefäßlumen passieren kann, was aber bei der normalen Inspiration nie und nur bei zu starker Anwendung des Unterdruckes vorkommen kann. Dies ist im wesentlichen die Ursache der Zirkulationsstörung im Unterdruck. — Anders liegt die Sache beim Überdruck. Käme bei ihm auch ausschließlich die lineare Dehnung der Lunge in Betracht, so bestände kein Unterschied zwischen den beiden Verfahren, außer dem schon erwähnten, daß ein größerer Überdruck notwendig ist für denselben Blähungsgrad; der Einfluß auf das Gewebe und die Zirkulation wäre aber in beiden Fällen der Gleiche. Nun wird aber beim Überdruck die Lunge durch einen auf ihrer Innenfläche lastenden höheren Druck gegen den Atmosphärendruck ausgeweitet und es findet dadurch eine Druckzunahme in den Alveolensäcken statt. Werden nun bei der linearen Dehnung die Alveolenwände flächenhaft an die Septen angelegt, so setzt sich dieser Druck auf die Septen und die in ihnen liegenden Gefäße fort. Da auf der andern Seite der Atmosphärendruck herrscht, so ist diese Druckwirkung eine einseitige und daher muß die Deformation, welche die Gefäße erleiden, abgesehen natürlich von der linearen Dehnung, proportional sein dem

in den Alveolensäcken herrschenden Druck minus dem Druck ihrer eigenen Innenspannung.

Wir haben noch speziell zu erörtern, ob eine Differenz zwischen Venen und Arterien bezüglich des Einflusses, den sie durch diese Wirkungen erleiden, besteht. Bei den Venen ist die Sache insofern einfach, als wir im allgemeinen den Innendruck

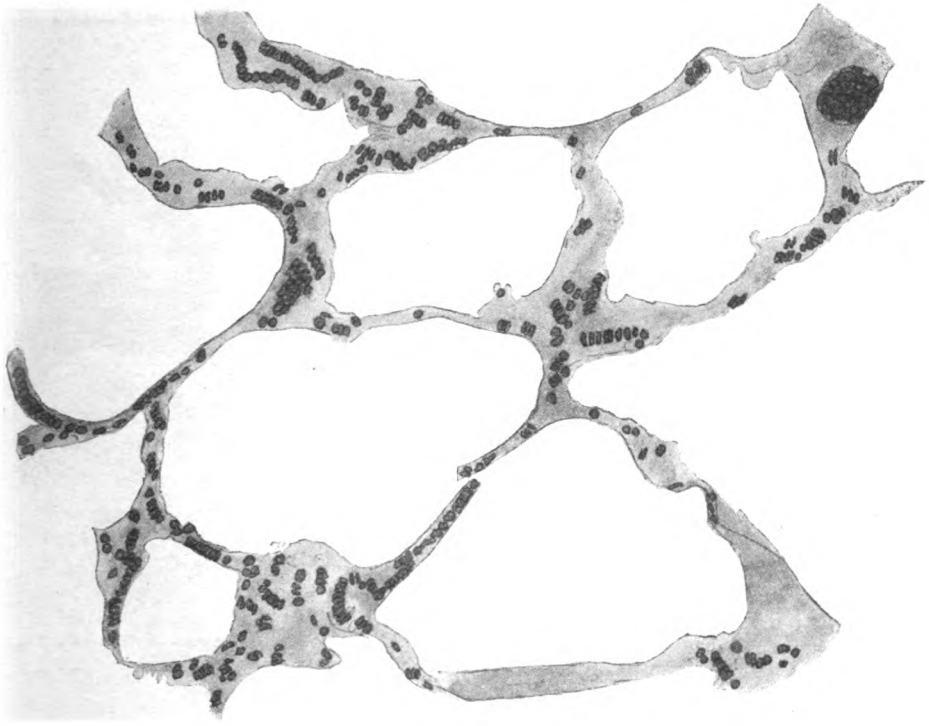


Fig. 25.

Erklärung zu Fig. 25. Die Alveolen stark gedehnt, die Septen stellenweise stark ausgezogen und so komprimiert, daß die Gefäße in denselben nicht mehr erkenntlich sind; Blutgehalt der Gefäße i. allg. gering. Vergr. 260.

derselben gleich ± Atmosphärendruck setzen können. Es muß daher die Deformation der Lumina derselben entsprechend sein dem Alveolardruck unter Berücksichtigung einer Proportion, die sich aus der gleichzeitigen Dehnung ergibt. Da bei der Unterdruckblähung die Erweiterung der Alveolen und somit die Dehnung der Gefäße an der Peripherie der Lunge beginnt, so ist zu erwarten, daß durch diesen Vorgang die Venen zentralwärts in ausstreichender Weise entleert

werden, und daß umgekehrt beim Überdruck, wo die Blähung mehr im Hilusgebiet beginnt, der venöse Abfluß zum mindesten nicht erleichtert wird. Bei den Arterien ist die Sache etwas komplizierter, weil sie einen gewissen Innendruck haben, welcher dem Alveolardruck opponiert. Die Schwierigkeit wächst noch, da wir in der

Fig. 26.

Erklärung zu Fig. 26. Alveolen und Lungenbläschen zum mindestens ebenso stark gedehnt wie bei Fig. 25. Die Septen auch dünn, aber trotzdem die Gefäße in denselben überall sichtbar und auch ziemlich gut mit Blut gefüllt, jedenfalls besser als bei 25. Entsprechende Partie der Randzone zu Fig. 25. Vergr. 260.

Lunge zwei Gefäßsysteme haben, das der Arteria pulmonalis, welches vielleicht 80—90 Proz. der Blutmenge faßt und das System der Arteriae bronchiales. Diese letzteren haben isoliert ausschließlich nutritive Bedeutung für die Bronchien, in den Alveolen, soweit sie

in dieselben gelangen, haben sie sich bereits mit den Capillaren der Arteria pulmonalis vermengt, sodaß eine Entscheidung, durch welche von beiden die Ernährung der Alveolarwand stattfindet, unmöglich ist. Der wesentlich höhere Innendruck der Arteriae bronchiales kommt nun für uns nicht in Betracht, weil nicht die starren Bronchialwände und das sie begleitende Bindegewebe, wo die Arteriae bronchiales wirken, den Gegenstand unserer Betrachtung bilden, sondern das vom Capillarnetz so reich umzogene Alveolargebiet. Der Druckabfall der

Gefüllte Kapillaren der Scheidewände.

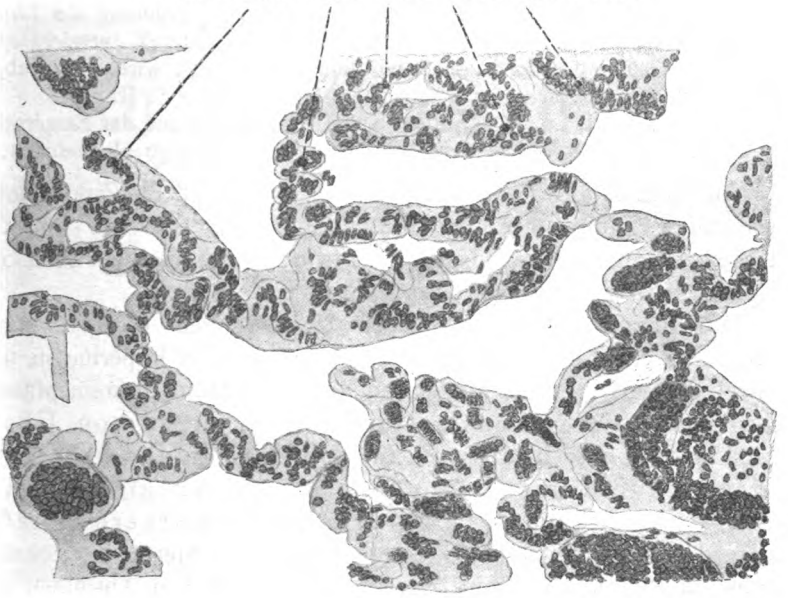


Fig. 27.

Erklärung zu Fig. 27. Die Lunge ist nicht völlig kollabiert, die Alveolen sind noch ziemlich lufthaltig, die Septen gut mit breiten Blutgefäßen durchsetzt; die Blutfüllung der Gefäße ist eine sehr gute. Vergr. 260.

Arteriae bronchiales wird aber in den Alveolarcapillaren wohl zum selben Niveau gediehen sein, wie der in den mit ihnen anastomosierenden Capillaren der Arteria pulmonalis. Da der systolische Druck im Stamme dieser letzteren nur ca. 25 cm H_2O beim Hunde beträgt, so können wir bestimmt annehmen, daß schon ein geringer Überdruck in den Alveolen zu einer Druckdeformation in den Capillaren führen wird, die sich verbindet mit der durch die lineare Dehnung hervorgerufenen. Ich möchte nun gerne auch hier zur Illustration des

Gesagten die Abbildungen mikroskopischer Präparate beifügen, welche von Lungen, die unter Über- und Unterdruck gebläht worden sind, herstammen. Die experimentell festgelegten Differenzen zwischen den beiden Verfahren und die auf Grund physikalischer Erörterungen dafür gegebenen Erklärungen finden hier eine hübsche bildliche Darstellung und Ergänzung.

Fig. 25 gewonnen aus einem Versuch vom 9. III. 11. Katze 2700 g, r. Lunge ist freigelegt und wird durch einen Überdruck von 15 cm H_2O gebläht und sofort abgebunden; der Carotisdruck betrug dabei 100 mm Hg.

Fig. 26. Katze 3600 g, r. Lunge im Plethysmographen durch einen Minusdruck von ebenfalls 15 cm H_2O angesogen. Die Dehnung der Lunge ist eher etwas stärker als bei dem entsprechenden Überdruck, erreicht aber knapp die Größe der normalen Inspiration; die Lunge wird sofort abgebunden, der Carotisdruck betrug ebenfalls 100 mm Hg. 8. III. 11.

Fig. 27. Die l. Lunge derselben Katze wird im Zustand der Exspiration zur gleichen Zeit mit der inspiratorisch geblähten r. Lunge abgebunden.

Die Betrachtung der 3 Präparate zeigt uns, daß die Zirkulationsverhältnisse infolge der Strukturänderung des Gewebes am ungünstigsten sein müssen beim Überdruck, wie dies ja auch die graphischen Registrierungen ergeben hatten.

Die physikalisch theoretischen Überlegungen ergeben somit Resultate, welche gut übereinstimmen mit denen der Experimente und welche sich entgegen der herrschenden Ansicht dahin zusammenfassen lassen: daß die reinen isolierten Wirkungen von Über- und Unterdruck auf das Lungengewebe und die Zirkulation in demselben physiologisch nicht gleichwertig sind, sondern daß der Überdruck eine stärkere Schädigung der Zirkulation bedingt. Der Beleg hierfür ist gegeben in dem stärkeren Abfall des Carotisdruckes und dem Ansteigen des diastolischen Druckes im rechten Ventrikel beim Überdruck, Dinge, welche deutlich auf verminderten Abfluß und Erschwerung des Zuflusses in den Lungengefäßen hinweisen.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Paul Bunge Hamburg, Ottostrasse No. 13
Mechanisches Institut
gegründet 1866.

Ältestes Konstruktionsbureau für kurzarmige Wagen
empfiehlt seine
Originalkonstruktionen in physikalischen und analytischen Wagen in vorzüglicher Ausführung und in allen Preislagen.
Nur erste Preise auf sämtlichen beschickten Ausstellungen.
Bruxelles 1897: Diplome d'honneur u. Extra-Ehrenpreis von Fr. 500.
Weltausstellung Paris 1900: Grand Prix.
Weltausstellung St. Louis 1904: Grand Price.
Preislisten in drei Sprachen kostenfrei.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

Klinische Diagnostik und Propädeutik innerer Krankheiten

von

Dr. Adolf Schmidt
o. Prof. und Direktor
der Medizinischen Klinik, Halle a. S.

und

Dr. H. Lüthje
o. Prof. und Direktor
der Medizinischen Klinik, Kiel

Mit 211 Abbildungen im Text und 3 Tafeln

Lex. 8°. 1910. Preis M. 14.—, gebunden M. 16.—.

Lehrbuch

der

Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre

unter besonderer Berücksichtigung der deutschen und österreichischen Pharmakopoe

von

Prof. Dr. **H. Tappeiner** in München.

Achte neu bearbeitete Auflage

gr. 8. 1910. Preis 8 M., geb. 9.25 M.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG.

Zweite, vollständig neubearbeitete Auflage

des

Handbuches der Kinderheilkunde

Ein Buch für den praktischen Arzt

Herausgegeben von

Prof. Dr. M. PFAUNDLER in München und **Prof. Dr. A. SCHLOSSMANN** in Düsseldorf

unter Mitwirkung von

Prof. Dr. B. BENDIX-Berlin, Prof. Dr. J. von BÓKAY-Budapest, Dr. W. CAMERER-Stuttgart, Dr. S. ENGEL-Düsseldorf, Prof. Dr. E. FEER-Heidelberg, Prof. Dr. H. FINKELSTEIN-Berlin, Prof. Dr. R. FISCHL-Prag, Dr. W. FREUND-Breslau, Dr. J. K. FRIEDJUNG-Wien, Dr. D. GALATTI-Wien, Dr. E. GALEWSKY-Dresden, Privatdoz. Dr. F. HAMBURGER-Wien, Privatdoz. Dr. R. HECKER-München, Privatdoz. Dr. C. HOCHSINGER-Wien, Dr. A. F. JAPHA-Berlin, Privatdoz. Dr. J. IBRAHIM-München, Privatdoz. Dr. W. KNÖPFELMACHER-Wien, Prof. Dr. J. LANGER-Graz, Prof. Dr. L. LANGSTEIN-Berlin, Dr. C. LEINER-Wien, Privatdoz. Dr. E. MORO-München, Privatdoz. Dr. P. MOSER-Wien, Prof. Dr. H. NEUMANN-Berlin, Dr. R. NEURATH-Wien, Prof. Dr. K. von NOORDEN-Wien, Prof. Dr. M. PFAUNDLER-München, Prof. Dr. H. PFISTER-Charlottenburg, Prof. Dr. C. Frh. von PIRQUET-Breslau, Prof. Dr. W. PRAUSNITZ-Graz, Prof. Dr. R. W. RAUDNITZ-Prag, Dr. O. ROMMEL-München, Prof. Dr. B. SALGE-Freiburg i. B., Dr. B. SCHICK-Wien, Prof. Dr. A. SCHLOSSMANN-Düsseldorf, Prof. Dr. C. SEITZ-München, Prof. Dr. P. SELTER-Solingen, Prof. Dr. F. SIEGERT-Köln, Dr. P. SOMMERFELD-Berlin, Dr. J. H. SPIEGELBERG-Zell.-Ebenhausen, Prof. Dr. W. von STARCK-Kiel, Prof. Dr. W. STOELTZNER-Halle, Prof. Dr. M. STOOSS-Bern, Dr. N. SWOBODA-Wien, Prof. Dr. M. THIEMICH-Magdeburg, Privatdoz. Dr. J. TRUMPP-München, Privatdoz. Dr. J. ZAPPERT-Wien.

Das Handbuch erscheint in vier Bänden in Groß-Oktav-Format mit **2194 Druckseiten, 516 Textfiguren und 69 zum größten Teil bunte Tafeln.**

Preis des kompletten Werkes broschiert **50 M.**, in 4 Bände gebunden **60 M.**

Einzelne Bände werden nicht abgegeben.

Es ist somit für das komplette Werk gegen die 1. Auflage eine **Preisermäßigung von 10 M.** eingetreten.

Inhaltsverzeichnis nächste Seite.

Handbuch der Kinderheilkunde

INHALTSANGABE.

I. Band.

Einleitung. Von Prof. Dr. A. Schloßmann in Düsseldorf.
Allgemeine Pathogenese und Pathologie des Kindesalters. Von Privatdozent Dr. F. Hamburger in Wien.
Allgemeine Prophylaxis. Von Prof. Dr. B. Bendix in Berlin.
Allgemeine Therapie. Von Prof. Dr. H. Neumann in Berlin.
Mortalität und Morbidität im Kindesalter. Von Prof. Dr. W. Prausnitz in Graz.
Milch. Von Prof. Dr. R. W. Raudnitz in Prag.
Weibliche Brust. Von Dr. S. Engel in Düsseldorf
Stoffwechsel und Ernährung im ersten Lebensjahr. Von Dr. W. Camerer in Stuttgart.
Ernährung und Stoffwechsel jenseits des ersten Lebensjahres. Von Prof. Dr. A. Schloßmann in Düsseldorf und Dr. P. Sommerfeld in Berlin.
Erkrankungen der Neugeborenen. Von Privatdozent Dr. W. Knöpfelmacher in Wien.
Frühgeburt und Lebensschwäche. Von Dr. O. Rommel in München.
Asphyxie und Atelektase. Von Dr. O. Rommel in München.
Sklerödem und Sklerem. Von Dr. O. Rommel in München.
Erkrankungen in der Pubertätszeit. Von Prof. Dr. C. Seitz in München.

II. Band.

Erkrankungen des Blutes und der blutbereitenden Organe. Von Dr. A. F. Japha in Berlin
Hämorrhagische Erkrankungen. Von Privatdozent Dr. R. Hecker in München.
Barlowsche Krankheit. Von Prof. Dr. W. v. Starck in Kiel.
Rachitis. Von Prof. Dr. W. Stoeltzner in Halle a.S.
Diabetes mellitus. Von Prof. Dr. K. v. Noorden in Wien.
Diabetes insipidus. Von Prof. Dr. K. v. Noorden in Wien.
Lymphatische Konstitution, Neuro-Arthritismus und exsudative Diathese. Von Prof. Dr. M. Pfaundler in München.
Scharlach. Von Dr. B. Schick in Wien.
Masern. Von Privatdozent Dr. P. Moser in Wien.
Röteln. Von Prof. Dr. J. v. Bókay in Budapest.
Dukes' „Vierte Krankheit". Von Prof. Dr. J. v. Bókay in Budapest.
Erythema infectiosum. Von Prof. Dr. M. Pfaundler in München.
Varicellen. Von Dr. N. Swoboda in Wien.
Vakzination. Von Prof. Dr. C. v. Pirquet in Breslau.
Diphtherie. Von Privatdozent Dr. J. Trumpp in München.
Epidemische Parotitis. Von Privatdozent Dr. E. Moro in München.
Bauchtyphus. Von Prof. Dr. R. Fischl in Prag.
Dysenterie (Ruhr). Von Prof. Dr. J. Langer in Graz.
Influenza. Von Dr. J. H. Spiegelberg in München.
Keuchhusten. Von Dr. R. Neurath in Wien.
Akuter Gelenkrheumatismus. Von Privatdozent Dr. J. Ibrahim in München.
Syphilis. Von Privatdozent Dr. C. Hochsinger in Wien.
Tuberkulose. Von Prof. Dr. A. Schloßmann in Düsseldorf.
Skrofulose. Von Prof. Dr. B. Salge in Freiburg i.B.
Serumkrankheit. Von Prof. Dr. C. v. Pirquet in Breslau und Dr. B. Schick in Wien.

III. Band.

Erkrankungen der Mundhöhle. Von Privatdozent Dr. E. Moro in München.
Erkrankungen der Tonsillen, des Pharynx und des Ösophagus. Von Prof. Dr. med. et phil. H. Finkelstein in Berlin.
Ernährungskrankheiten des Säuglings. Von Prof. Dr. R. Fischl in Prag.
Lokale Erkrankungen des Magens und Darmes im frühesten Kindesalter. Von Prof. Dr. R. Fischl in Prag.
Magendarmerkrankungen älterer Kinder. Von Prof. Dr. R. Fischl in Prag.
Pylorusstenosen im Säuglingsalter. Von Prof. Dr. M. Pfaundler in München.
Erkrankungen des Wurmfortsatzes. Von Prof. Dr. P. Selter in Solingen.
Tierische Parasiten. Von Prof. Dr. J. Langer in Graz.
Erkrankungen des Bauchfells. Von Prof. Dr. M. Stooß in Bern.
Erkrankungen der Leber. Von Prof. Dr. M. Stooß in Bern.
Pathologie des Stoffwechsels. Von Dr. W. Freund in Breslau.
Darmflora. Von Privatdozent E. Moro in München.
Vergiftungen. Von Prof. Dr. A. Schloßmann in Düsseldorf.
Erkrankungen von Nase, Luftröhre, Bronchien, Lunge und Pleura. Von Prof. Dr. E. Feer in Heidelberg.
Erkrankungen des Kehlkopfes. Von Dr. D. Galatti in Wien.
Erkrankungen des Thymus, Status lymphaticus und plötzliche Todesfälle im Kindesalter. Von Dr. J. K. Friedjung in Wien.
Erkrankungen des Kreislaufsystems. Von Privatdozent Dr. C. Hochsinger in Wien.
Erkrankungen der Schilddrüse. Von Prof. Dr. F. Siegert in Köln.

IV. Band.

Erkrankungen des Urogenitalsystems. Von Prof. Dr. L. Langstein in Berlin.
Eigenheiten des kindlichen Zentralnervensystems. Von Prof. Dr. H. Pfister in Charlottenburg.
Organische Erkrankungen des Nervensystems. Von Privatdozent Dr. J. Zappert in Wien.
Funktionelle Erkrankungen des Nervensystems. Von Prof. Dr. M. Thiemich in Magdeburg.
Erkrankungen der Meningen. Von Prof. Dr. M. Thiemich in Magdeburg.
Hautkrankheiten (mit Ausnahme der tuberkulösen). Von Dr. E. Galewsky in Dresden.
Tuberkulöse Erkrankungen der Haut. Von Dr. C. Leiner in Wien.

Register zu Bd. I—IV.

Verlag von F. C. W. VOGEL in Leipzig.

Supplementband zum Handbuch der Kinderheilkunde:

Chirurgie und Orthopädie

im

Kindesalter

von

Prof. Dr. Fritz Lange in München **und Dr. H. Spitzy** Privatdozent in Graz

Mit 21 zum Teil bunten Tafeln und 221 Textfiguren

Preis broschiert M. 20.—, gebunden M. 23.—

Die deutsche Literatur hat seit Karewski 1894 kein Werk über die chirurgischen und orthopädischen Erkrankungen im Kindesalter aufzuweisen, obwohl der weitausgreifende Ausbau der Kinderheilkunde, die genauere Erkenntnis der physiologischen und pathologischen Zustände im Kindesalter, ganz besonders in der chirurgischen Auffassung vieler Krankheitsbilder eines Wandels bedarf. Das vorliegende Werk soll diese Lücke ausfüllen, es sollen in ihm dem Kinderarzte in knappester Form die wichtigsten chirurgischen Indikationen und therapeutischen Winke gegeben werden.

Das Hauptgewicht wurde auf jene Kapitel verlegt, die von der Chirurgie der Erwachsenen differieren, die in den großen Handbüchern keine spezielle Ausarbeitung erfahren haben.

So die Operationen an Säuglingen, die Säuglingshernien, angeborene Mißbildungen und ihre Frühoperation, die Fracturen im frühen Kindesalter, die Wachstumsdeformitäten, die Bauchchirurgie im Kindesalter, sowie jene Infekte, die einer chirurgischen oder orthopädischen Behandlung zugänglich sind.

Die neuen Werte, die die Biologie und Antropologie für die Aetiologie vieler Krankheitstypen geprägt, wurden besonders berücksichtigt, und dementsprechend die Prophylaxe und körperliche Pädagogik in den Vordergrund gerückt, bezüglich der Technik der großen Operationen, soweit sie nicht im Kindesalter spezifische Abänderungen erfahren, wurde auf die entsprechenden Handbücher verwiesen.

Die klinischen und therapeutischen Erfahrungen basieren hauptsächlich auf dem großen Krankenmaterial der Kinderklinik Graz, und entspringen persönlichen langjährigen Erfahrungen, deren Niederschlag in dem Buche wiedergegeben sein soll.

Auf diese Weise sei dem Prinzipe des Werkes aus der Praxis für die Praxis geschrieben zu sein, Rechnung getragen. Die Haltungsanomalien der Wirbelsäule stammen aus der Feder eines der bedeutendsten Vertreter der modernen Orthopädie Professor Dr. F. Lange in München.

Verlag von F. C. W. VOGEL in Leipzig.

Soeben erschienen:

Die Ohrenkrankheiten
im Kindesalter
von
Prof. Dr. Gustav Alexander
Mit 9 Tafeln und 127 Textfiguren

Die Sprach- u. Stimmstörungen
im Kindesalter
von
Dr. Max Nadoleczny
in München
Mit 2 Tafeln und 33 Textfiguren

Die Augenerkrankungen
im Kindesalter
von
Prof. Dr. Oskar Eversbusch
in München
Mit 21 farbigen Tafeln und 46 Textfiguren

Die vorstehend angezeigten 3 Werke bilden den

II. Supplement-(Schluss-)Band zu dem Pfaundler-Schlossmann'schen Handbuch der Kinderheilkunde

Der II. Supplement-Band umfaßt ca. 1000 Seiten, enthält 32 Tafeln zumeist in bunter Ausführung, 206 Abbildungen im Text und kostet

M. 40.— brosch.; M. 44.— geb.

Das Handbuch der Kinderheilkunde ist mit dem II. Supplementband abgeschlossen. Preis des kompletten Werkes Band I—VI gr. 8°, 3590 Seiten, 122 Tafeln, 943 Textfiguren

M. 110.— brosch.; M. 127.— geb.

Prospekte auf Wunsch gratis

VERLAG von F. C. W. VOGEL in LEIPZIG

Handbuch
der
Sexualwissenschaften

Mit besonderer Berücksichtigung der kulturgeschichtlichen Beziehungen

unter Mitwirkung von

Dr. med. et phil. **S. Buschan** in Stettin, **Havelock Ellis** in West Drayton (Middlesex), Professor Dr. **Seved Ribbing** in Lund, Dr. **R. Weißenberg** in Berlin und Professor Dr. **K. Zieler** in Würzburg

herausgegeben von

Dr. Albert Moll-Berlin

Mit reicher Illustrierung von 418 Abbildungen im Text u. 11 Tafeln
1 Band in Gr.-8° von ca. 1000 Seiten. Preis brosch. M. 27.—, eleg. geb. M. 30.—

Das vorliegende Werk ist in erster Linie für Mediziner bestimmt. Damit soll nicht gesagt sein, daß es den Angehörigen anderer Berufe verschlossen sein soll. Die zünftlerische Absonderung, die wohl früher mitunter bestanden hat, ist heute nicht mehr möglich. Das Zusammenarbeiten von Ärzten mit Juristen, Soziologen, Pädagogen, Vertretern der Frauenbewegung in der Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, aber auch bei anderen das Sexualleben berührenden Bestrebungen, zeigt, daß heute ein strenger Abschluß der verschiedenen Forscher nicht möglich, ja auch nicht einmal wünschenswert ist. Es wäre deshalb durchaus nicht zu bedauern, wenn das Buch außer Ärzten auch anderen gebildeten Personen, die sich mit den Sexualproblemen wissenschaftlich beschäftigen, zugänglich wird, in erster Linie Juristen, Soziologen und Pädagogen.

Besondere Aufmerksamkeit hat der Autor den Abbildungen zugewendet in der Erkenntnis, daß die engen Beziehungen zwischen den verschiedenen Erscheinungen der menschlichen Kultur durch das reiche Bildermaterial am besten verdeutlicht werden. Das Buch enthält über 400 zum großen Teil bisher noch nicht veröffentlichter Abbildungen. Mit den zahlreichen aus der umfangreichen Sammlung Moll stammenden Bildern wird der Öffentlichkeit zum erstenmal ein Abbildungsmaterial zugänglich gemacht, wie es nur den Spezialforschern, aber auch diesen meist nur teilweise, bekannt ist. Die Abbildungen stellen eine überaus wertvolle Bereicherung des Buches dar.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

Fünfte neubearbeitete Auflage

Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden

von

Prof. Dr. **G. Schmorl,**
Geh. Medizinalrat und Prosektor am Stadtkrankenhause zu Dresden.

Preis M. 8.75, gebunden M. 10.—

Prager medizinische Wochenschrift: Kaum 2 Jahre sind seit dem Erscheinen der vorigen Auflage dieses mit Recht so außerordentlich geschätzten Leitfadens vergangen und schon hat die ununterbrochen fortschreitende histologische Technik das Erscheinen einer neuen bedingt.

Zentralblatt für Chirurgie: Die neue Auflage hat verschiedene Erweiterungen und Ergänzungen erfahren, und darf wohl für sich einen dominierenden Platz unter den mit der gleichen Materie sich befassenden Werken in Anspruch nehmen.

St. Petersburger medizinische Wochenschrift: Der vierten Auflage dieses in Laboratorien unentbehrlichen Buches ist jetzt nach 2 Jahren die fünfte gefolgt und bringt außer den alteingebürgerten Methoden manches Neue, was sich in der Praxis seitdem bewährt hat.

Medizinische Klinik: Nach kaum 2 Jahren ist die neubearbeitete Auflage des bekannten und unentbehrlichen Buches erschienen, das einer empfehlenden Besprechung nicht bedarf.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

Allgemeine Mikrobiologie.

Die Lehre

vom

Stoff- und Kraftwechsel der Kleinwesen.

Für Aerzte und Naturforscher.

Dargestellt von

Dr. med. Walther Kruse

o. Professor und Direktor des Hygienischen Instituts an der Universität Königsberg i. Pr.

Gr. 8°. Preis broschiert M. 30.—, gebunden M. 32.50.

Was das Buch in erster Linie anziehend gestaltet, ist der Umstand, daß es nicht vom rein medizinischen Standpunkt aus geschrieben wurde. Ein Hauch frischer naturwissenschaftlicher Auffassung durchweht es von der ersten bis zur letzten Seite. So ist jedes Kapitel, ob es sich um den Bau der Bakterien, deren chemische Zusammensetzung, die Nährstoffe, die Stoffwechselvorgänge, Fermente oder Gifte handelt, in diesem Sinne abgefaßt.

Die reiche Literatur ist erschöpfend und kritisch verarbeitet und allerorten finden sich Zitate, die ein weiteres Eingehen auf den Stoff leicht ermöglichen. In richtiger Abwägung des gesamten Materials ist auch Vorsorge getroffen, daß hier nicht zu viel, dort nicht zu wenig gegeben wurde. Vielleicht würde es sich empfehlen, das letzte Kapitel über die Veränderlichkeit und Stammesgeschichte der Kleinwesen später einmal noch mehr zu erweitern, weil es sehr wünschenswert erscheint, dem reinen Medizinerbakteriologen die botanisch-biologische Bedeutung der Bakterien eindringlich vor Augen zu führen. Jedes Kapitel ist in seiner Art vorzüglich. Besonders anziehend schienen dem Verfasser die letzten 3 Abschnitte über Gifte der Kleinwesen, Angriffs-, Reiz- und Impfstoffe und die Veränderlichkeit der Bakterien. Kruses Anschauungen werden hier vielleicht wohl in dem einen oder anderen Punkte nicht auf allseitige Zustimmung zu rechnen haben, aber es ist ja gerade das Anregende, daß der Autor unumwunden seiner Überzeugung Ausdruck gibt und so zu weiterem Nachdenken und tieferer Forschung Raum läßt. Je mehr man in dem Buche liest, desto mehr gelangt man zu der Überzeugung, daß die Hoffnung, die der Verfasser im Vorwort ausspricht, es möchte dem Leser Freude machen und er viel daraus lernen, auch in Erfüllung gehen wird. Nach dieser ausgezeichneten Probe ist auch der zweite Teil des Werkes mit Spannung zu erwarten. R. O. Neumann-Gießen

in „Münchener Medizinische Wochenschrift".

3'11

66. Band. 1. u. 2. Heft.

CORNELL UNIVERSITY SEP 29 1911 LIBRARY.

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN BERLIN, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG.
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Sechsundsechzigsten Bandes Erstes und Zweites Heft

(Mit 44 Kurven.)

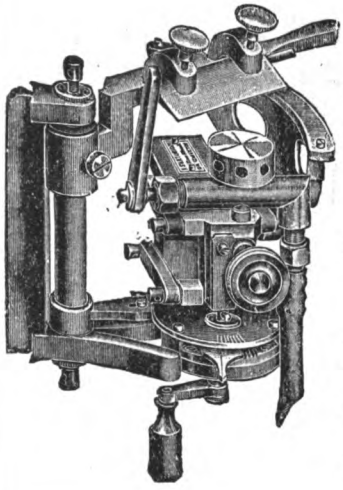
LEIPZIG,
VERLAG VON F.C.W. VOGEL
1911

Ausgegeben 14. September 1911.

F. SARTORIUS, GÖTTINGEN

Vereinigte Werkstätten für wissenschaftliche Instrumente

von **F. Sartorius, A. Becker** und **Ludw. Tesdorpf.**



Abt. III.

Aug. Becker's

Mikrotome

und Nebenapparate.

Gehirn-Mikrotome

von bis jetzt unerreichter Leistung.

D.R.G.M. Neueste D.R.G.M.

Gefrier-Mikrotome

(Studenten-Mikrotome)

für Kohlensäure und Aetherspray sowie Paraffin und Celloidin von anerkannter Güte und sauberster Ausführung.

Preislisten (deutsch, englisch und französisch) gratis und franko.

Vertreter an allen größeren Plätzen im In- und Auslande

Tamulecon

Ein Spezifikum gegen Impotenz sowie alle neurasthenischen Leiden, ohne unangenehme Nebenwirkungen hervorzurufen.

Indikation:
Paralyse, Dyspepsie, Dysenterie, Uterus-Asthenie, Phosphaturie, Psychosen.
Versuchsmengen gratis und franko.

Sperminol

eine 2¼ % alkohol. Lösung reinen Spermins in **aktiver** Form (innerlich), Sperminol subkutan, dieselbe 2¼ % Lösung gegen **Neurasthenie, Bleichsucht, Tabes** b. mangelhaften Stoffwechsel- u. sonstigen Krankheitserscheinungen — Literatur und Versuchsmengen gratis und franko durch

Handelshaus Leopold Stolkind & Co., Berlin O. 27/29.

PERHYDROL

30 %iges chemisch reines Wasserstoffsuperoxyd, säurefrei

Ungiftiges und reizloses

Desinficiens und Desodorans,

sehr geeignet für die

Wundbehandlung,

sowie zur schonenden Ablösung von Verbandstoffen.

MAGNESIUM-PERHYDROL

Ausgezeichnet bewährt bei

Magenhyperazidität, Meteorismus, Gärungsdyspepsieen.

ZINK-PERHYDROL

Sehr empfehlenswert bei

Brandwunden, Beingeschwüren, Ulcus molle.

Literatur zur Verfügung.

E. MERCK-DARMSTADT.

Sanguina, Sanguinalkombinationen.

Diejenigen Herren Ärzte, die auf ein absolut wohlbekömmliches, von **jeglichen Nebenwirkungen freies, schnell** und **nachhaltig** wirkendes Bluteisenpräparat reflektieren, werden ersucht, mit unserem SANGUINAL Versuche anzustellen. Ferner gestatten wir uns, Sie auf die Kombinationen des Sanguinals mit Arsen, Chinin, Extr. Rhei, Guajacol, Jod, Kreosot, Natrium cinnamylicum u. Vanadin aufmerksam zu machen. Auch diese Kombinationen haben sich in jahrelangem Gebrauche bestens bewährt.

—— Spezial-Literatur und Proben zu Diensten. ——

Krewel & Co., G. m. b. H. Köln a. Rh.

Chemische Fabrik.

Haupt-Détail Depot f. Berlin u. Umg.: Arcona-Apotheke, Berlin N., Arconapl. 5, Fernspr.: Amt III, Nr. 8711.

INHALT.

Seite

IX. **Holste,** Über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der Blätter von Digitalis purpurea 161

X. **Schürer,** Versuche zur Bestimmung der Blutmenge durch Injektion von artfremdem Serum 171

XI. **Führer,** Über den toxikologischen Nachweis des Aconitins. (Mit (4 Abbildungen und 4 Kurven) 179

XII. **Werschinin,** Über die Herzwirkung der Bariumionen 190

XIII. **Januschke u. Pollak,** Zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur. (Zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Lungenstarre). (Mit 6 Kurven) 205

XIV. **Flury,** Über die pharmakologischen Eigenschaften einiger saurer Oxydationsprodukte des Cholesterins (Mit 11 Kurven) 221

XV. **Stilling,** Nephritis und Blutzucker 239

Lecin

Indiciert bei **Chlorose,** nervöser **Abspannung** und **Appetitmangel** Anaemischer.

Dosis 5—10 g. Fl. M. 2.— in Apoth.

Proben und Literatur v. Dr. E. Laves, Hannover.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Max Gelsdorf** in **Eberswalde** bei **Berlin**

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. O. Schmiedeberg in Straßburg i. E.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

66. Band. 4. Heft.

CORNELL UNIVERSITY NOV 25 1911 LIBRARY.

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN BERLIN, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG.
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Sechsundsechzigster Band Viertes Heft

(Mit 5 Abbildungen)

LEIPZIG,
VERLAG VON F.C.W.VOGEL
1911

Ausgegeben 3. November 1911.

PERHYDROL

30%iges chemisch reines Wasserstoffsuperoxyd, säurefrei

Ungiftiges und reizloses

Desinficiens und Desodorans,

sehr geeignet für die

Wundbehandlung,

sowie zur schonenden Ablösung von Verbandstoffen.

MAGNESIUM-PERHYDROL
Ausgezeichnet bewährt bei
Magenhyperazidität, Meteorismus, Gärungsdyspepsieen.

ZINK-PERHYDROL
Sehr empfehlenswert bei
Brandwunden, Beingeschwüren, Ulcus molle.

Literatur zur Verfügung.

E. MERCK-DARMSTADT.

Sanguina, Sanguinalkombinationen.

Diejenigen Herren Ärzte, die auf ein absolut wohlbekömmliches, von **jeglichen Nebenwirkungen freies, schnell** und **nachhaltig** wirkendes Bluteisenpräparat reflektieren, werden ersucht, mit unserem SANGUINAL Versuche anzustellen. Ferner gestatten wir uns, Sie auf die Kombinationen des Sanguinals mit Arsen, Chinin, Extr. Rhei, Guajacol, Jod, Kreosot, Natrium cinnamylicum u. Vanadin aufmerksam zu machen. Auch diese Kombinationen haben sich in jahrelangem Gebrauche bestens bewährt.

—— Spezial-Literatur und Proben zu Diensten. ——

Krewel & Co., G. m. b. H. Köln a. Rh.

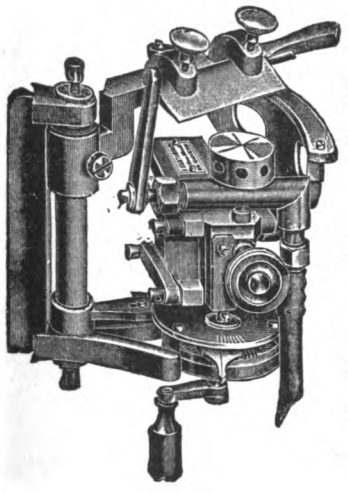
Chemische Fabrik.

Haupt-Détail Depot f. Berlin u. Umg.: Arcona-Apotheke, Berlin N., Arconapl. 5, Fernspr.: Amt III, Nr. 8711.

F. SARTORIUS, GÖTTINGEN

Vereinigte Werkstätten für wissenschaftliche Instrumente

von **F. Sartorius, A. Becker** und **Ludw. Tesdorpf.**



Abt. III.

Aug. Becker's

Mikrotome

und Nebenapparate.

Gehirn-Mikrotome

von bis jetzt unerreichter Leistung.

D.R.G.M. Neueste D.R.G.M.

Gefrier-Mikrotome

(Studenten-Mikrotome)

für Kohlensäure und Aetherspray sowie Paraffin und Celloidin von anerkannter Güte und sauberster Ausführung.

Preislisten (deutsch, englisch und französisch) gratis und franko.

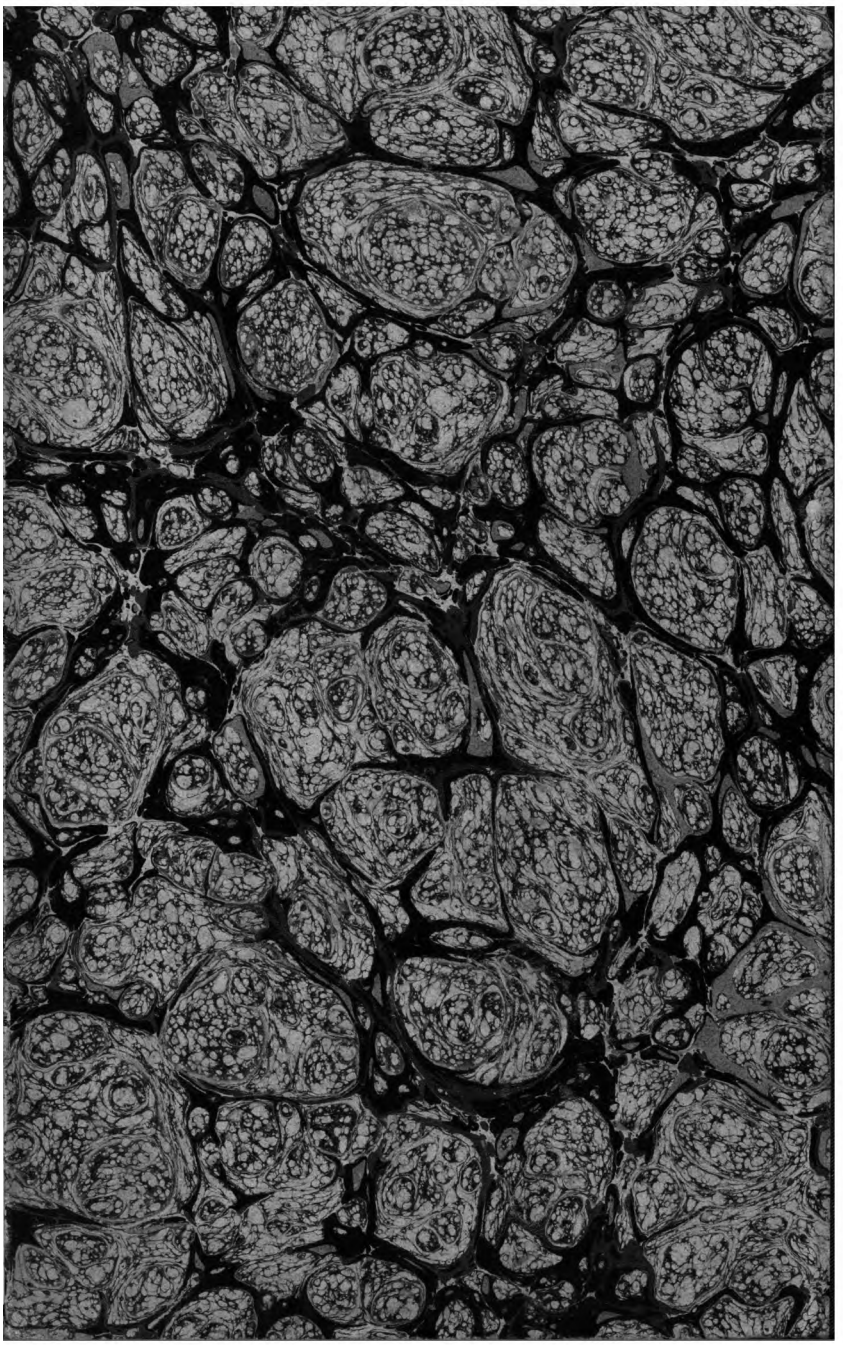
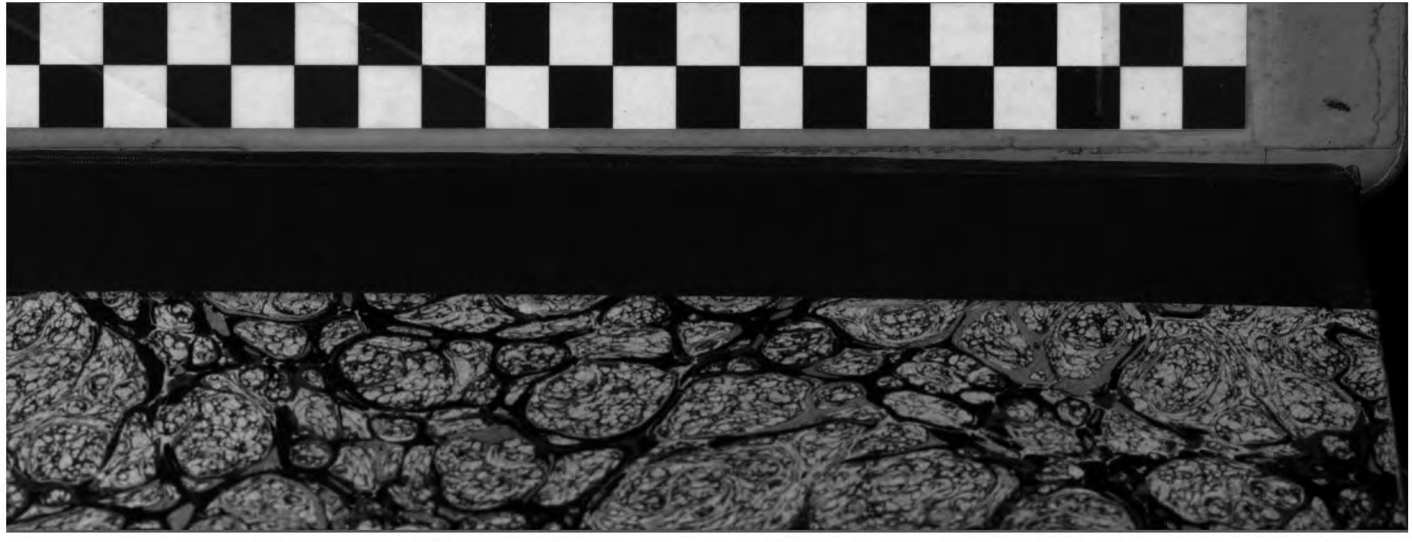
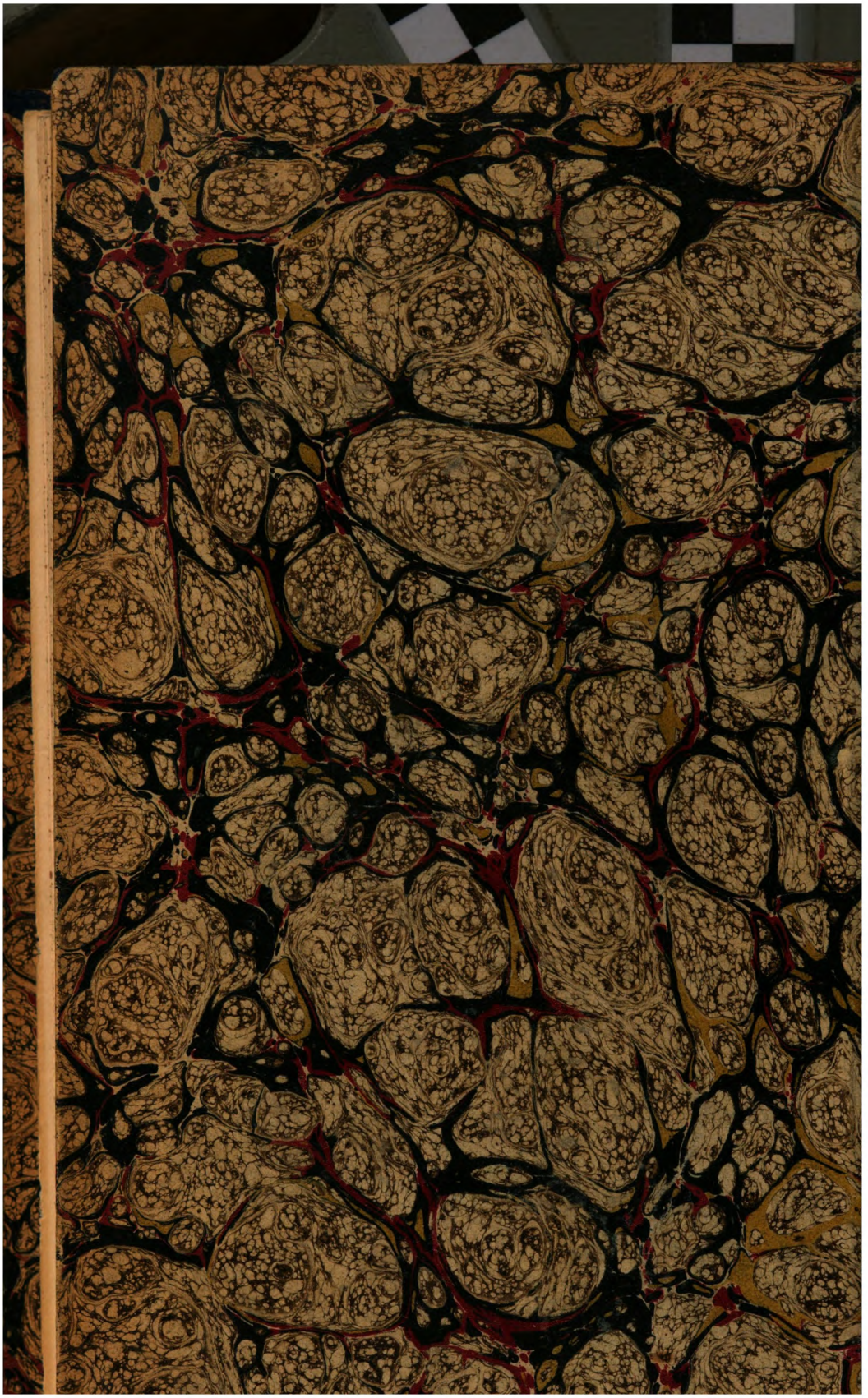
Vertreter an allen größeren Plätzen im In- und Auslande

Tamulecon

Ein Spezifikum gegen Impotenz sowie alle neurasthenischen Leiden, ohne unangenehme Nebenwirkungen hervorzurufen.

Indikation:
Paralyse, Dyspepsie, Dysenterie, Uterus-Asthenie, Phosphaturie, Psychosen.
Versuchsmengen gratis und franko.

Sperminol

eine 2¼ % alkohol. Lösung reinen Spermins in **aktiver** Form (innerlich), Sperminol subkutan, dieselbe 2¼ % Lösung gegen **Neurasthenie, Bleichsucht, Tabes** b. mangelhaften Stoffwechsel- u. sonstigen Krankheitserscheinungen — Literatur und Versuchsmengen gratis und franko durch

Handelshaus Leopold Stolkind & Co., Berlin O. 27/29.